

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

**Основи діагностики, лікування та профілактики  
неалкогольної жирової хвороби печінки**

*Навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та  
лікарів загальної практики*

**Видавничий дім Медкнига**  
**Київ**

УДК:616.36-003.826-07-08(075.8)

**Автори:**

Л.В. Журавльова, О.В. Огнєва, А.К. Журавльова

**Рецензенти:**

*Дорофєєв А.Е.*, д.мед.наук, професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

*Корж О.М.*, д.мед.наук, професор, Харківська медична академія післядипломної освіти.

Затверджено вченою радою ХНМУ,  
Протокол №6 від 15.06.2017.

Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки: навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики / Л.В. Журавльова, О.В. Огнєва, А.К. Журавльова. – Харків: ХНМУ, 2018. – 105 с.

Навчальний посібник присвячений висвітленню теоретичних та практичних питань щодо такої розповсюдженої в наш час патології, як неалкогольна жирова хвороба печінки. Робота з цим виданням допоможе не тільки в підготовці до семінарських та практичних занять лікарям-інтернам, а й стане в нагоді в практичній діяльності лікарів загальної практики.

Для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики.

ISBN

ВД «Медкнига», 2018  
Журавльова Л.В., Огнєва О.В., Журавльова А.К., 2018

**Перелік умовних скорочень**

АлТ - аланінамінотрансфераза  
АсТ - аспартатамінотрансфераза  
ВЖК - вільні жирні кислоти  
ГВГ – гострий вірусний гепатит  
ГГТП - гама-глутамілтранспептидаза  
ГЖГВ - гострий жировий гепатоз вагітних  
ГЦК - гепатоцелюлярна карцинома  
ІМТ - індекс маси тіла  
ІР - інсулінорезистентність  
КРД - контрольоване рандомізоване дослідження  
ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності  
ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності  
ЛФ - лужна фосфатаза  
МС - метаболічний синдром  
НАЖХП - неалкогольна жирова хвороба печінки  
НАСГ - неалкогольний стеатогепатит  
СНБР - синдрому надмірного бактеріального росту  
ТГ - тригліцериди  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ФП- фіброз печінки  
ЦД-2 – цукровий діабет 2 типу  
ЦП- цироз печінки

## ЗМІСТ

Вступ.....	3
Перелік умовних скорочень.....	5
1. Розповсюдженість НАЖХП.....	6
2. Етіологія НАЖХП.....	8
2.1. НАЖХП - компонент метаболічного синдрому.....	10
2.2. Інші причини НАЖХП.....	10
2.3. Гостра жирова печінка вагітних.....	14
3. Клінічні ознаки НАЖХП.....	22
4. Додаткові методи дослідження при НАЖХП.....	23
4.1. Стандартні лабораторні методи діагностики НАЖХП.....	23
4.2. Неінвазивні інструментальні методи діагностики НАЖХП.....	25
- Ультразвукові ознаки НАЖХП.....	25
- Діагностика НАЖХП за допомогою КТ та МРТ.....	27
- Еластометрія печінки при НАЖХП.....	28
4.3. Біопсія при НАЖХП: переваги та недоліки методу.....	30
4.4. Неінвазивні панелі для оцінки гістологічного стану печінки при НАЖХП.....	31
4.5. Адипоцитокіни як маркери прогресування НАЖХП.....	37
5. Лікування НАЖХП.....	46
5.1. Модифікація способу життя.....	46
5.2. Основні групи препаратів для лікування НАЖХП.....	48
5.3. Баріатрична хірургія.....	59
6. Застосування альфа-ліпоєвої кислоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.....	67
Завдання для самоперевірки.....	81
Відповіді до завдань для самоперевірки .....	85
Література.....	86

## Вступ

Незважаючи на те, що проблема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на цей час вивчається в більшості розвинених країн, частота розвитку цієї патології та її ускладнень зростає. Відомо, що НАЖХП – найбільш розповсюджене серед усіх хронічних захворювань печінки.

Спочатку НАЖХП вважалась доброякісним станом, але донині вона розглядається як один із провідних чинників захворюваності та смертності від хвороб печінки. Погляд на НАЖХП як на доброякісне захворювання може бути пояснено тим фактом, що такі прості дії, як зміна способу життя – обмежувальна дієта та підвищення фізичної активності – можуть сприяти зворотному розвитку простого печінкового стеатозу. Але при продовженні дії компрометуючих чинників простий стеатоз прогресує до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

Стеатогепатит характеризується запаленням, фіброзом, може призводити до цирозу і, навіть, до гепатоцелюлярної карциноми (Gariani et al. 2013). Водночас як простий стеатоз не асоційований із підвищенням смертності, на що вказують довгострокові дослідження, пацієнти з НАСГ мають скорочену тривалість життя.

Важливо зазначити, що тісний патогенетичний зв'язок НАЖХП із ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), гіпертензією та дисліпідемією дозволяє розглядати неалкогольну жирову дистрофію як печінкову маніфестацію метаболічного синдрому (МС) (Marchesini et al. 2001, Adams et al. 2005).

До того ж – на теперішній час вважається, що не тільки ІР може призводити до НАЖХП, але й сама жирова дистрофія печінки може бути причиною печінкової ІР.

На додаток до підвищення вірогідності смерті від печінкових ускладнень (внаслідок печінкової недостатності, ускладнень портальної гіпертензії, або гепатоцелюлярної карциноми), ці пацієнти мають схильність до підвищеної

частоти серцево-судинних захворювань, причому хворі навіть середнього віку мають відносно високий ризик серцево-судинних ускладнень.

## 1. РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ НАЖХП

НАЖХП має наступні стадії: стеатоз (жирова дистрофія), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів та фіброз, які можуть сприяти розвитку стеатогенного цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).

Поширеність НАЖХП коливається в широких межах залежно від досліджуваної популяції та визначень. НАЖХП в індустріально розвинутих країнах реєструється у 20-35% дорослого населення; у жінок, старших за 40 років, ця патологія спостерігається в 75% випадків. Щорічно внаслідок росту випадків ожиріння та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) зростає захворюваність на НАЖХП. За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey) розповсюдженість жирової дистрофії печінки становить до 16% випадків у пацієнтів із нормальною масою тіла та до 76% – у хворих з ожирінням [1, 2].

Розповсюдженість НАЖХП коливається залежно від віку, статі та етнічної приналежності (Рівень доказів I за AISF). У відповідності до доступних даних щодо США розповсюдженість НАСГ у худих суб'єктів – 2,7%, такі ж дані щодо пацієнтів із гепатитом С (Рівень доказів II-III за AISF).

За даними ультразвукового дослідження (УЗД) розповсюдженість НАЖХП становить 20-30% в Європі та на Середньому Сході, 15% – на Далекому Сході та 16% за даними деяких досліджень [2] серед суб'єктів із нормальною вагою тіла без метаболічних чинників ризику. Неочікувана висока розповсюдженість була описана в, на перший погляд, здорових донорів печінки: 12-18% в Європі, 27-38% у США. За допомогою такої чутливої техніки, як магнітно-резонансна спектроскопія, вдалось встановити жирову дистрофію печінки в 34% дорослих США. Недавні дослідження показали високий рівень НАСГ серед НАЖХП: вона становить 43-55% у пацієнтів із підвищеним рівнем трансаміназ та досягає 49% при морбідному ожирінні [3].

Дотепер НАЖХП вважається однією з найчастіших причин мінімального сироваткового підйому рівня трансаміназ у розвинутих країнах Європи та Америки. Розповсюдженість простого стеатозу, НАСГ та цирозу в пацієнтів з ожирінням становить 60-90%, 20-25% та 2-8% відповідно. Розповсюдженість НАСГ серед пацієнтів із ЦД 2 типу та гіперліпідемією – 28-55% та 27-92% відповідно [4].

Треба зазначити, що в країнах Азії спостерігається більш швидке зростання як ожиріння, так і НАЖХП, крім того, в останні два десятиріччя – «помолодшання» пацієнтів (Consensus report. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Update 2010 [5;6]).

Під час Dallas Heart Study, з оцінюванням МР-спектроскопії поширеність НАЖБП у цілому становила 31% [7]. Таким чином, на основі різних методів оцінки, рівень поширеності НАЖХП у всьому світі коливається від 6,3% до 33% при середньому 20% серед населення в цілому. З іншого боку, за другими оцінками, поширеність НАСГ нижче, у діапазоні від 3-5% [8]. Поширеність НАСГ – цирозу печінки в загальній популяції не відома.

Збільшення індексу маси тіла (ІМТ) та вісцерального ожиріння визнані чинниками ризику НАЖХП. Серед пацієнтів із патологічним ожирінням, що піддаються бариатричним оперативним втручанням, поширеність НАЖХП може перевищувати 90% та до 5% пацієнтів можуть мати несподівані цирози печінки [9, 10].

Абдомінальне ожиріння має найбільше значення для розвитку НАЖХП, ніж інший розподіл жиру. Тому вимірювання об'єму талії несе більшу інформацію про наявність МС, ніж просто ІМТ. До речі, тим пояснюється, чому жирова хвороба печінки спостерігається в пацієнтів із нормальним ІМТ, але з накопиченням жиру на животі. Обгрунтовують це синтезом абдомінальною жировою тканиною прозапальних цитокінів, які беруть участь у продукції вільних радикалів і в запаленні. Існують дослідження щодо зростання ризику розвитку МС у подальшому, якщо у віці 18-20 років був різкий набір ваги – більш, ніж 5 кг [11].

Однак, найбільш ендокринно активним є вісцеральний жир (між петель кишечника, навколо печінки, серця, нирок, між м'язовими волокнами скелетної мускулатури і міокарда). Вісцеральний жир секретує велику кількість вільних жирних кислот (ВЖК), що відіграють вирішальну роль у патогенезі НАЖХП.

Дуже висока поширеність НАЖХП існує і в пацієнтів із ЦД 2 типу. Так ультразвукове дослідження печінки цієї категорії хворих показало 69% випадків [12]. В іншому дослідженні, жирова інфільтрація під час УЗД виявилась у 127 з 204 пацієнтів із ЦД. Серед тих досліджених, які погодились на біопсію, у 87% було гістологічне підтвердження НАЖХП [13].

Поширеність НАЖХП у пацієнтів із дисліпідемією оцінюється в 50%. При цьому характерним є підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) та зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [14].

Вік, стать, етнічна приналежність також пов'язані з варіаціями в поширеності НАЖХП. Ряд досліджень показали, що поширеність НАЖХП збільшується з віком [15, 16]. Ймовірність прогресування захворювання до вираженого фіброзу та смертності збільшується в літніх пацієнтів [17].

Багато недавніх досліджень довели, що чоловіча стать є чинником ризику для жирової хвороби печінки. Наприклад, у дослідженні 26 527 осіб поширеність НАЖХП становить 31% серед чоловіків і 16% жінок [18]. Порівняно з не латиноамериканськими білошкірими, латиноамериканці мають значно більшу, а не латиноамериканські чорношкірі мають значно нижчу поширеність НАЖХП [19].

## **2. ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ НАЖХП**

### **2.1. НАЖХП – компонент метаболічного синдрому**

НАЖХП може бути як проявом різних захворювань, так і самостійною патологією. Предикторами важкого перебігу захворювання вважаються вік старше 45 років, ожиріння, ЦД 2 типу, генетичні чинники – здебільшого основні стигми метаболічного синдрому (МС). З підвищенням ступеня ожиріння та тяжкості ІР зростає ризик розвитку НАЖХП [20, 21]. Таким чином, підтверджується тісний зв'язок НАЖХП з розвитком МС.

У літературі описано чотири механізми накопичення жиру в печінці: збільшення надходження жиру ВЖК з їжею і захоплення їх печінкою з кровотоку; посилення синтезу або пригнічення процесів  $\beta$ -окислення ВЖК у мітохондріях гепатоцитів, що сприяє посиленню утворення ТГ; порушення виведення ТГ з гепатоцитів; надходження в печінку з кровотоку надмірної кількості вуглеводів, що можуть бути змінені на ЖК [20].

Як модель патогенезу НАСГ С.Р. Day і О.Ф. James запропонували «гіпотезу двох ударів» [22]. Саме вона призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, що стимулює печінковий ліпогенез, глюконеогенез, інгібує ліполіз у печінці і призводить до накопичення жиру гепатоцитами в результаті впливу адипокінів (цитокінів, що виробляються жировою тканиною) [23]. Одночасно збільшується ліполіз вісцерального жиру з вивільненням величезної кількості ВЖК. Існує і зворотний зв'язок між НАЖХП та ІР. Накопичення ВЖК знижує зв'язування інсуліну рецепторами гепатоцитів, що формує і посилює ІР на рівні печінки. Стимулюється глюконеогенез і зростає продукція глюкози печінкою. НАЖХП може служити передвісником порушень вуглеводного обміну, коли згодом діагностується ЦД 2 типу. «Перший удар» завершується формуванням стеатозу - накопиченням в гепатоцитах ВЖК, уповільненням їх окислення, а також уповільненням елімінації ТГ.

Підвищення рівня гепатоцелюлярних ліпідів пов'язано з ІР тканини печінки і призводить до посиленого відкладення ВЖК в печінці і дисбалансу. ВЖК і адипоцитокіни викликають активацію запалення через протеїнкіназу С, транскрипційний ядерний фактор  $\kappa$ B, c-Jun N-terminal kinase 1, що призводить до прогресування стеатозу до НАСГ і ЦП.

Для прогресування стеатозу до стеатогепатиту необхідно «другий удар», що реалізується трьома шляхами. Оксидативний стрес збільшує утворення вільних радикалів і цитокінів. У результаті перекисного окислення ліпідів утворюються малональдегід і 4-гідроксиноненал, які індукують запалення, знижують антиоксидантну активність глутатіону, активують зірчасті клітини, що є

основними продуцентами колагену, і, нарешті, лептин, ендотоксини і перевантаження залізом завершують формування НАСГ [24].

Але, первинна теорія «двох ударів» була модифікована на «теорію множинних паралельних ударів» [25]. У моделі «множинних ударів», першим ударом є ІР і пов'язані з нею порушення обміну речовин. Гіперінсулінемія, викликана резистентністю до інсуліну, призводить до збільшення печінкового ліпогенезу De Novo та порушення інгібування ліполізу жирової тканини, що в кінцевому етапі призводить до збільшення відтоку ВЖК із жирової тканини в печінку. Після початкової жирової інфільтрації печінка стає надзвичайно вразливою до серії ударів, що призводить до пошкодження гепатоцитів і, нарешті, до прогресування процесу від простого стеатозу до НАСГ і фіброзу. До множинних патогенетичних чинників відносяться окисне пошкодження, дизрегуляція апоптозу гепатоцитів, активація профіброгенного трансформуючого фактора росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [25]. Усі ці чинники, діючи завдяки складним механізмам, посилюють розвиток і прогресування уражень печінки.

## 2.2. Інші причини НАЖХП

### *Хвороби кишківника як причина розвитку НАЖХП*

Ряд вчених вказують на важливу роль бактеріальної транслокації, а саме – синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР), у розвитку НАЖХП та її ускладнень [26]. Під СНБР (small intestinal bacterial overgrowth syndrome – SIBOS) розуміють обсіменіння проксимальних відділів тонкої кишки понад 10<sup>5</sup> колонійутворюючих одиниць у мл кишкового вмісту за рахунок умовно-патогенної мікрофлори, яка поступає або з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), або внаслідок ретроградної транслокації умовно-патогенних представників мікробіоти товстої кишки.

Найменша кількість мікроорганізмів міститься в шлунку та дванадцятипалій кишці (менше 10<sup>3</sup> бактеріальних клітин на грам вмісту), так як соляна кислота, жовч і ферменти підшлункової залози пригнічують ріст більшості мікробів, які потрапляють разом з їжею, а моторна активність перешкоджає стабільній

колонізації в просвіті кишківника. Кількість бактерій прогресивно збільшується від близько  $10^4$  клітин у тонкій кишці до  $10^7$  на грам вмісту в дистальних відділах клубової кишки. У товстій кишці популяція анаеробів становить  $10^{12}$  клітин на грам вмісту кишківника [27].

Фундамент сучасної концепції про кишкову мікрофлору було закладено ще на початку ХХ століття в роботах основоположника еволюційної патології, ембріології та імунології, лауреата Нобелівської премії за 1908 рік І.І. Мечникова, який вказував на центральну роль «біоплівки із сотень видів мікроорганізмів, що вкривають, як рукавичкою, шкіру та слизові оболонки організму, у підтримці духовного і фізичного здоров'я людини, його стійкості до впливу несприятливих зовнішніх чинників». Кишкова мікрофлора відіграє важливу роль у життєзабезпеченні організму людини, так як у нормальних умовах вона виконує цілий ряд корисних функцій: захисну, імунну, детоксикуючу, стимуляцію синтезу біологічно активних речовин і вітамінів, стимуляцію моторної функції ШКТ, бере участь у перетравлюючій функції кишківника. Фактично метаболічні можливості кишкової мікрофлори можна порівняти з можливостями печінки, тому її можна розглядати як окремий «орган» [28, 29].

В. Hoefert вперше описав зв'язок між хронічними захворюваннями печінки та порушенням мікрофлори кишківника ще 80 років тому. З того часу значна поширеність СНБР у пацієнтів із патологією печінки, його зв'язок зі ступенем важкості, мінімальною та латентною печінковою енцефалопатією, а також підвищеним ризиком спонтанного бактеріального перитоніту, були неодноразово показані в багаточисленних дослідженнях [30].

Згідно з останніми даними, кишкова мікробіота може впливати на розвиток або прогресування НАЖХП, НАСГ, хвороб печінки, асоційованих із недостатністю кишківника, первинного склерозивного холангіту. Основна її роль пов'язана з прямою дією бактерій та продуктів їх життєдіяльності на вироблення медіаторів запалення, таких як чинник некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), або з перехресними реакціями між мікробними антигенами та компонентами тканин людини [31].

Виявлено кілька механізмів, за допомогою яких кишкова мікрофлора сприяє розвитку та прогресуванню НАЖХП і НАСГ. Досить добре вивчена роль мікрофлори та її взаємодія з характером харчування в патогенезі ожиріння. Було показано, що грамнегативні анаероби, такі як *Bacteroides thetaiotamicron*, можуть розщеплювати більшість глікозидних зв'язків, викликати деградацію полісахаридів рослин, і, таким чином, давати організму хазяїна 10-15% від його потреб в енергії. Саме здатність патологічної мікрофлори кишківника до посиленого катаболізму з часом призводить до розвитку ожиріння, що є основним чинником виникнення НАЖХП [32].

#### *НАЖХП, гепатит С та метаболічний синдром.*

Стеатоз присутній у середньому в 55% випадків хронічного гепатиту С. Розповсюдженість та вираженість стеатозу залежить як від факторів вірусу, так і від особливостей організму пацієнта. Так, було виявлено, що вірус С третього генотипу володіє стеатогенними властивостями. При першому генотипі стеатоз асоційований з такими особливостями МС, як ІР, підвищенням ІМТ, наявністю вісцерального ожиріння та етнічністю. Додаткові генетичні особливості підвищують ризик розвитку стеатозу в пацієнтів, що інфіковані вірусом С (Рівень доказів I-III за AISF). МС частіше присутній у хворих на НАЖХП (41-52%), ніж при HCV-асоційованому стеатозі (4,4-25%) (Рівень доказів III за AISF). Незалежно від генотипу, HCV-асоційований стеатоз є чинником ризику для прогресування фіброзу. Більше того, стеатоз є чинником ризику розвитку ГЦК у пацієнтів із HCV як із цирозом, так і без (Рівень доказів III за AISF). HCV-асоційований стеатоз пов'язаний із більш низькою стійкою відповіддю на лікування пегильованими інтерферонами та рибавірином у пацієнтів, інфікованих першим генотипом та зі зростанням частоти рецидивів у хворих на другий та третій генотип. Таким чином, зниження ваги тіла та корекція ІР становить додаткові раціональні терапевтичні стратегії в лікуванні хронічного гепатиту С (Рівень доказів III, сила рекомендацій А за AISF) [11].

Іншими причинами розвитку НАЖХП є швидка втрата маси тіла (схуднення), повне парентеральне харчування, синдром мільабсорбції, медикаментозні засоби (тетрациклін, аміодарон, ніфедипін, дилтіазем, глюкокортикоїди, синтетичні естрогени, тамоксифен), дивертикульоз кишківника, регіональна ліподистрофія,  $\alpha$ - $\beta$ -ліпопротеїнемія, хвороба Вільсона-Коновалова, Вебера-Крісчена та інші [33, 34].

Є дані про генетичні механізми НАЖХП. Існує більш ніж 1060 генів, що переважно асоційовані з вмістом жиру в печінці, серед яких 419 прямо пропорційно корелюють зі стеатозом [35].

Є дані, які свідчать, що існування гіпотиреозу, гіпопітуїтаризму, гіпогонадизму, апное уві сні, та синдрому полікістозних яєчників залежить від наявності ожиріння та є важливими чинниками ризику для розвитку НАЖХП [36].

Нічне апное в осіб з ожирінням вважається додатковим чинником, що може призводити до гіпоксії, та, внаслідок цього, до розвитку стеатогепатиту у хворих зі стеатозом. Низька вага тіла при народженні – додатковий чинник ризику розвитку НАЖХП. Синдром полікістозних яєчників деякими вченими вважається маніфестацією МС з боку яєчників. Додатковим чинником ризику розвитку МС та жирової дистрофії печінки є гіпоадреногенізм у чоловіків та гіперадреногенізм у жінок (при гіпогонадизмі замісна терапія тестостероном зменшує вагу тіла та прояви МС). Гіпотиреоїдизм також призведе до НАЖХП. Замісна терапія тиреоїдними гормонами нормалізує ліпідний метаболізм та також може зменшувати прояви жирової дистрофії печінки [11].

#### *НАЖХП та вісцеральне ожиріння*

Найбільш активно секретуючим ВЖК є вісцеральний жир. Люди з надлишком вісцерального жиру можуть мати нормальну і навіть знижену масу тіла. У них може бути мало підшкірного жиру і слабкі м'язи, тому загальна вага буде в рамках норми.

Місце, де локалізується вісцеральний жир – це в першу чергу всередині печінки, а також між петель кишківника, навколо печінки, серця, нирок, між м'язовими волокнами скелетної мускулатури й міокарда.

Виражений стрес зменшує об'єм м'язової тканини й підшкірного жиру і збільшує кількість вісцерального жиру.

Голодування – це серйозний ризик розвитку НАЖХП. Надмірно високий рівень щоденного фізичного навантаження (особливо для жінок) може викликати зростання вісцерального жиру.

Люди з нормальним ІМТ і навіть нормальним об'ємом талії можуть мати підвищену кількість вісцерального жиру. TOFI («Thin on the Outside, Fat on the Inside» – «Худі зовні та гладкі всередині») – це група людей, що мають нормальний або знижений ІМТ та підвищену кількість вісцерального жиру. Усі прояви МС таким людям погрожують не менш, ніж людям з ІМТ більш за 25 кг/м<sup>2</sup>, до того ж доведено, що люди з підвищеним ІМТ можуть мати нормальну кількість вісцерального жиру [37].

### **2.3. Гостра жирова печінка вагітних**

Гострий жировий гепатоз вагітних (ГЖГВ) є одним із найважчих ускладнень вагітності, що призводять до високої материнської та перинатальної смертності. Дана патологія зустрічається рідко, чим і обумовлені проблеми її діагностики та лікування. Враховуючи схожість клінічних проявів ГЖГВ з інфекційною патологією, хворі частіше направляються в інфекційні лікарні [38].

До ускладнень вагітності з розвитком жовтяниці можуть призвести такі патологічні стани, як неприборкана блювота вагітних, холестатичний гепатоз вагітних, пізній токсикоз вагітних із нирково-печінковим синдромом і гострий жировий гепатоз вагітних [39].

Перша згадка про гостру жирову дистрофію печінки в жінки, яка померла в післяпологовому періоді, відноситься до 1857 р. ГЖГВ як нозологічна форма був вперше описаний у 1940 р. [40], який назвав це захворювання гострої жовтої акушерської атрофією печінки і дав його докладний опис. Летальність при ГЖГВ, згідно з першими повідомленнями, становила 90-100%. Своєчасна діагностика названого захворювання і правильно обрана тактика лікування (невідкладне

родорозродження) дозволяють значно знизити показники материнської летальності, хоча навіть за цих обставин вона залишається дуже високою й становить, за даними різних дослідників, від 8 до 33% (у середньому 25%) [41]. Один випадок ГЖГВ припадає на 13 328 пологів [42]. Отже, у більшості пологових будинків із числом пологів 3000-5000 на рік лікарі теоретично мають можливість спостерігати таку нозологію у вагітних один раз в три-чотири роки. Однак слід підкреслити, що поява жовтяниці і диспептичного синдрому нерідко стає підставою для госпіталізації цих пацієнток в інфекційний стаціонар із підозрою на вірусний гепатит. Таким чином, частина вагітних жінок із ГЖГВ у першу чергу потрапляють в поле зору інфекціоністів та акушерів пологових відділень (у тому випадку, якщо пологові відділення є в інфекційних лікарнях), у зв'язку з чим знання переважної більшості акушерів-гінекологів, що працюють як у жіночих консультаціях, так і в пологових будинках загального профілю, про це захворювання вкрай недостатні. Необхідно відзначити, що й інфекціоністи стаціонарів також нечасто зустрічаються з цією патологією, враховуючи рідкість її виникнення.

Етіологія і патогенез ГЖГВ до теперішнього часу недостатньо вивчені. Згідно сучасним уявленням, ГЖГВ відносять до мітохондріальних цитопатій [43], при яких жирове переродження печінки є ознакою системної патології мітохондрій, що вражає також нирки, м'язи, нервову систему, підшлункову залозу, серце. У мітохондріях відбуваються всі реакції перетворення та накопичення енергії, крім розщеплення вуглеводів. Реакції окисного фосфорилування супроводжуються розщепленням жирних кислот і синтезом АТФ. Цей процес вимагає участі специфічних ферментів (3-гідроксиацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот). Ймовірно, що недостатність зазначених ферментів лежить в основі розвитку ГЖГВ та інших захворювань, також відносяться до групи мітохондріальних цитопатій (синдром Рея, реакції на деякі ліки та ін.) Про це свідчать генетичні дослідження [44], проведені серед жінок із ГЖГВ, їхніх чоловіків і новонароджених і показали, що розвиток даного ускладнення протягом вагітності може бути пов'язано із гетерозиготністю по генному дефекту, викликаному

появою мутантного гена, відповідального за виникнення 3-гідроксиацил-КоА-дегідрогеназну недостатності, що зустрічається в цієї категорії жінок. В експерименті було встановлено, що такий тип недостатності веде в кінцевому підсумку до порушення окислення жирних кислот у мітохондріях. Не виключена можливість розвитку ГЖГВ у III триместрі вагітності в результаті впливу на організм матері, гетерозиготної за дефектом метаболізму жирних кислот, плоду, який має цей дефект. Крім того, вагітність сама по собі може погіршувати функцію мітохондрій.

У вітчизняній літературі для позначення цього захворювання використовують кілька термінів: гостра жирова інфільтрація печінки вагітних (ГЖІПВ), гостра жирова дистрофія печінки вагітних (ГЖДПВ). За міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКБ-10), ця патологія віднесена в рубрику K-72 «Печінкова недостатність, не класифікована в інших рубриках», де вона позначається такими термінами: «Жовта атрофія або дистрофія печінки жирова, гострий жировий гепатоз, синдром Шихана» [45].

Клінічні прояви ГЖГВ різноманітні. Зустрічаються випадки з мізерною симптоматикою, зі жовтяницею й без неї, а також є варіанти клінічного перебігу, при яких захворювання протікає бурхливо, невблаганно прогресує, призводячи до розвитку гострої печінково-ниркової недостатності, ДВЗ-синдрому й загибелі вагітної жінки та її дитини. Найбільш типовий варіант перебігу захворювання, при якому перші ознаки захворювання з'являються найчастіше між 30-м і 38-м тижнем вагітності. Однак ГЖГВ може розвиватися й раніше [39]. Як правило, при цьому захворюванні є переджовтяничний період, коли на тлі млявого гестозу виявляються такі ознаки, як слабкість, млявість, нудота, блювання, відчуття дискомфорту або біль у животі, частіше в епігастральній ділянці. Одночасно виникає печія, спочатку короткочасна, переміжна, потім все більш тривала й надзвичайно інтенсивна. Печія супроводжується болем по ходу стравоходу, посилюється не тільки при проходженні щільної харчової грудки, а й при ковтанні рідини [46]. Патоморфологічною основою цього симптому, за даними розтину, є

ерозії або виразка слизової оболонки стравоходу при розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання [47].

Наступна стадія розвитку ГЖГВ – це поява жовтяниці, коли ризик важких ускладнень для матері та плоду різко зростає. Жовтяниця звичайно інтенсивна, але може бути помірно виражена. Печія, досягнувши максимального розвитку, нерідко завершується блювотою «кавовою гущею», після чого може настати тимчасове полегшення. Поява блювоти з домішкою гематина – важлива ознака, на підставі якої можна запідозрити цю патологію вагітності. Перебіг захворювання може супроводжуватися розвитком езофагіту. Приблизно в половини хворих з'являється асцит, мабуть, у результаті виникнення портальної гіпертензії. ГЖГВ характеризується прогресуючою печінковою недостатністю, при цьому енцефалопатія не приводить до скільки-небудь тривалого виключення свідомості, сопор змінюється повним відновленням свідомості [47].

У більшості випадків захворювання супроводжується лейкоцитозом (описані випадки гіперлейкоцитозу), тромбоцитопенією, при розвитку кровотечі знижується рівень гемоглобіну та еритроцитів. Характерні гіпопротеїнемія й зниження протромбінового індексу (як результат різкого зниження білково-синтетичної функції печінки), при цьому рівень аланінової амінотрансферази, як правило, невисокий і в переважній більшості не перевищує трьох-десяти норм. Мітохондріальним цитопатіям, у тому числі ГЖГВ, властивий розвиток гіпоглікемії (у зв'язку з порушенням циклу Кребса), гіперамоніємії (іноді високі концентрації сечової кислоти виявляються на дуже ранній стадії хвороби, до появи перших клінічних ознак) та метаболічного ацидозу. При ГЖГВ практично завжди страждають нирки, таким чином, перебіг хвороби ускладнюється нирковою недостатністю в тій чи іншій мірі.

При гістологічному дослідженні звертає на себе увагу яскравий жовтий колір печінки, обумовлений жировим переродженням гепатоцитів. Гепатоцити набряклі, з дрібними і великими краплями жиру і центрально розташованими ядрами. Печінкова архітектоніка не порушена. Ураження інших органів виражається в жировій інфільтрації нирок, підшлункової залози і серця. Характерні також ознаки

різкого порушення внутрішньосудинного згортання у вигляді вираженого геморагічного синдрому (крововиливи у всіх органах, гемоторакс, гемоперитонеум, неокрів'я внутрішніх органів, гострі виразки стравоходу, шлунка та ін.)

Прогноз та наслідки при ГЖГВ дуже серйозні як для матері, так і для дитини. Смерть зазвичай викликана синдромом ДВЗ, профузною кровотечею і печінково-нирковою недостатністю. Успіх лікування визначається, насамперед, своєчасним розпізнаванням цього захворювання і раннім розродженням, а також удосконаленням методів інтенсивної терапії (саме ці заходи привели в останні десятиліття до збільшення показників виживаності).

В інфекційний стаціонар хворі з ГЖГВ надходять, як правило, з підозрою на вірусний гепатит, тому диференціальний діагноз у першу чергу проводиться з гострими вірусними гепатитами (ГВГ) різної етіології. При ГВГ перебіг хвороби також характеризується розвитком переджовтяничного періоду з подібними астеновегетативними і диспептичними явищами, проте слід зазначити, що клінічні прояви все ж таки мають ряд особливостей. Так, печія і біль при ковтанні по ходу стравоходу не властиві вірусним гепатитам. При важкому перебігу жовтяничній стадії вірусних гепатитів характерний розвиток своєрідної енцефалопатії, яка при прогресуванні хвороби призводить до виникнення коми і втрати свідомості. Гострий вірусний гепатит рідко поєднується з гестозом, для нього не властиво розвиток гострої ниркової недостатності. Зміни біохімічних показників при гострому вірусному гепатиті характеризуються значним підвищенням рівня АЛТ, який може досягати 30-100 норм і вище, часто змінена тимолова проба, при цьому в крові визначаються маркери, що дозволяють визначити етіологію вірусного гепатиту (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HDVIgM і IgG, анти-HCV, анти-NAVIgM, анти-HEV та ін.) Гострому вірусному гепатиту не притаманні лейкоцитоз, тромбоцитопенія і гіпопротеїнемія. Виключення ГВГ є першочерговим завданням, оскільки терапевтична тактика при веденні вагітних жінок, хворих на ГВГ і ГЖГВ, діаметрально протилежна і спрямована на збереження вагітності в розпалі ГВГ і на негайне розродження при ГЖГВ. Жовтяниця у вагітних у лікувальних

установах будь-якого рівня та кваліфікації нерідко розцінюється як прояв вірусного гепатиту і викликає «рефлекс перекладу», що неминуче затягує процес діагностики та прийняття відповідального рішення.

У ряді випадків ГЖГВ має не цілком типовий перебіг, коли є клініко-лабораторні ознаки, що дозволяють обґрунтовано припустити ГВГ.

У тих випадках, коли у хворих виражена нудота і блювота, а жовтяниці ще немає, нерідко на догоспітальному етапі висловлюється припущення про наявність у вагітної жінки харчової токсикоінфекції.

Складність діагностики ГЖГВ на догоспітальному етапі полягає в тому, що вагітні госпіталізуються з найрізноманітнішими діагнозами: холецистопанкреатит, грип, ГРВІ, гестоз, харчова токсикоінфекція.

ДВЗ-синдром розвивається при багатьох важких патологічних процесах, особливо швидко у вагітних, його не можна вважати патогномонічним тільки для ГЖГВ. Однак поєднані з іншими симптомами початкової стадії порушення згортання крові дозволить запідозрити ГЖГВ із достатнім ступенем вірогідності. Багато випадків ГЖГВ розвивалися спочатку як уповільнений гестоз, який часто буває у вагітної в III триместрі, але тільки при ГЖГВ цей процес набуває зовсім іншу якість. Маскуючись під вірусний гепатит та інші захворювання, ГЖГВ залишає занадто мало часу для диференціальної діагностики [48]. Клінічна медицина не має у своєму розпорядженні тестів, які могли б підтвердити розвиток ГЖГВ, тести швидше можуть вказати на відсутність інших захворювань, з якими його доводиться диференціювати. Швидко і точну відповідь на всі питання могла б дати пункційна біопсія печінки, яку багато дослідників рекомендують проводити з метою встановлення діагнозу [43], проте загроза кровотечі при розвитку синдрому ДВЗ обмежує використання пункційної біопсії, до того ж далеко не у всіх акушерських та інфекційних клініках ця методика є рутинною.

Знання особливостей перебігу цього несприятливого ускладнення III триместру вагітності має сприяти вдосконаленню тактики лікування ГЖГВ, основним елементом якого є якомога швидке і дбайливе розродження з наступним комплексом лікувальних заходів, спрямованих на корекцію існуючих розладів

різних органів і систем, у першу чергу, печінково-ниркової недостатності, синдрому ДВЗ, набряку-набухання речовини головного мозку та ін.

Важливо підкреслити ті положення, які допоможуть своєчасній діагностиці гострого жирового гепатозу вагітних.

- При будь-якому порушенні функції печінки, що виникло в III триместрі вагітності, лікар зобов'язаний запідозрити ГЖГВ.
- Діагноз ГЖГВ ґрунтується на комплексі клінічних (слабкість, млявість, нудота, наростаюча печія, блювота з домішкою гематина, відчуття дискомфорту або болю в животі, жовтяниця, енцефалопатія, яка не призводить до втрати свідомості, оліго або анурія) і лабораторних показників (гіпербілірубінемія, підвищення активності АЛТ в три-десять разів, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, гіпопротеїнемія, гіпоглікемія, підвищення рівня сечовини і креатиніну, зниження рівня протромбінового індексу).
- Дифузне підвищення ехогенності печінки при УЗД органів черевної порожнини (нормальна сонограма не виключає діагнозу ГЖГВ).
- Для уточнення діагнозу можливе проведення прижиттєвої чрезкожної пункційної біопсії печінки, однак використання цього методу обмежено у зв'язку з тяжкістю стану пацієнток (розвитком синдрому ДВЗ і печінкової недостатності), а також у зв'язку з недостатнім поширенням цього методу діагностики як в інфекційних, так і в акушерських клініках.
- Використання сучасних методів імунологічної діагностики, поряд з іншими клініко-лабораторними показниками, дозволяє підтвердити або спростувати діагноз гострого вірусного гепатиту. Визначення маркерів вірусних гепатитів методом ІФА може бути проведено протягом кількох годин. У тому випадку, якщо вагітна жінка перебуває у пологовому будинку, переведення її в інфекційний стаціонар для проведення цих досліджень недоцільне, оскільки транспортування значно погіршує стан пацієнтки. При проведенні диференціального діагнозу між ГЖГВ і ГВГ вагітна жінка може бути ізольована в окремій палаті (боксі) пологового будинку до отримання

результатів дослідження маркерів вірусних гепатитів із лабораторії та консультації інфекціоніста. У разі підтвердження діагнозу гострого вірусного гепатиту хвора переводиться в інфекційну клініку, і подальша тактика спрямована в першу чергу на збереження вагітності, оскільки пологи, що почалися в розпалі ГВГ, можуть призвести до більш важкого перебігу вірусного гепатиту. При встановленні ГЖГВ здійснюється негайне розродження, при цьому методи його проведення визначаються акушером.

- Істотним моментом діагностики ГЖГВ є погодинне спостереження за змінами показників крові, особливо згортання; для цього можуть бути використані поширені доступні тести, а не тільки складні дослідження з багатьма параметрами.

Таким чином, тактика лікаря, заснована на застосуванні комплексу лікувально-профілактичних заходів із діагностики та прогнозування перебігу та результатів вагітності в жінок із патологією печінки, організація раціональної системи надання медичної допомоги дозволяють знизити частоту виникнення акушерської патології, показники перинатальної захворюваності і смертності, зменшити кількість ембріо- та фетопатії і забезпечити народження здорових дітей.

### **3. КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ НАЖХП**

Як правило, у пацієнтів НАЖХП протікає безсимптомно, латентно, тому найчастіше в практиці лікар зустрічається з випадково знайденим при біохімічному обстеженні синдромом цитолізу. Пацієнт із НАЖХП або не пред'являє скарг, або вони неспецифічні у вигляді астено-вегетативного (слабкості, швидкої втоми), незначних проявів диспепсичного (метеоризм, нудота, порушення стулу, важкість у правому підребер'ї), больового (тупий біль у правому підребер'ї) синдромів [49] і дискомфорту. Поява шкірного свербіжу, диспепсичного синдрому поруч з розвитком жовтяниці та портальної гіпертензії свідчать про прогресування захворювання з формуванням фіброзу печінки [50].

При дрібнокраплинному стеатозі можливий розвиток епізодів неприємності, артеріальної гіпотензії, що може бути зумовлено впливом гіперпродукції фактору

некрозу пухлин- $\alpha$ . При фізикальному дослідженні може привертати до себе увагу гепатомегалія, яка зустрічається в 50-75%, а також спленомегалія, що виявляється у 25% пацієнтів [51]. Такий перебіг захворювання може призвести до первинної діагностики на стадії ЦП. У більшості пацієнтів (48-100%) клінічні симптоми, характерні для захворювань печінки, відсутні.

## **4. ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ НАЖХП**

### **4.1. Стандартні лабораторні методи діагностики НАЖХП**

Діагноз НАЖХП вимагає:

- а) наявності жирової дистрофії печінки при візуалізації або гістології;
- б) достовірної відсутності споживання алкоголю в певних дозах;
- в) відсутності конкуруючих етіологій для жирової дистрофії печінки;
- г) відсутності співіснуючих причин для хронічного захворювання печінки.

Загальними альтернативними причинами стеатозу печінки є значне споживання алкоголю, гепатит С, медикаменти, парентеральне харчування, хвороба Вільсона і важка недостатність харчування. При оцінці пацієнтів із первинно підозрюваною НАЖХП важливо виключити співіснуючі причини хронічного захворювання печінки, у тому числі, гемохроматоз, автоімунні захворювання печінки, хронічний вірусний гепатит та хворобу Вільсона [36]. Помірно підвищений рівень феритину є поширеним у пацієнтів із НАЖХП і не обов'язково свідчить про підвищення рівня заліза [52]. Хворі з підозрою на НАЖХП із підвищеним рівнем феритину та насиченням трансферину повинні проходити тестування на генетичний гемохроматоз. Мутації в гені HFE відбуваються зі змінною частотою у хворих із НАЖХП, але їх клінічне значення не визначене [52].

Підвищення рівня автоантитіл є поширеним у пацієнтів із НАЖХП і, як правило, вважається епіфеноменом (ускладненням, вторинним патологічним явищем) [36]. У нещодавно опублікованому дослідженні, проведеному NASH Clinical Research Network, позитивні автоантитіла в сировотці, що визначались як

ANA > 1:160 або ASMA > 1:40 були присутні у 21% пацієнтів із НАЖХП і не були пов'язані з ознаками більшої гістологічної активності [53].

Для з'ясування чинника виникнення жирової хвороби часто необхідно визначити наявність ІР. Її оцінка проводиться за значенням показника НОМА (Homeostasis Model Assessment)  $\text{НОМА} = (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{рівень інсуліну натще}) / 22,5$ . Пацієнти вважаються інсулінорезистентними, коли значення НОМА перевищує 2,64. Використовується також тест на толерантність до глюкози (75 г) з визначенням 1 та 2-годинної концентрації інсуліну крові. Доказом інсулінорезистентності є її значення більш, ніж 20 мкЕд/мл через 2 години.

При оцінці пацієнтів із підозрою на НАЖХП важливо виключити конкуруючі етіології для стеатозу та супутні поширені хронічні захворювання печінки.

Стійко високі рівні феритину в сироватці й збільшення сатурації заліза, особливо в контексті гомозиготності або гетерозиготності по C282Y HFE генетичним мутаціям можуть слугувати підставою для біопсії печінки.

Високі титри сироваткових автоантитіл поєднано з іншими особливостями, які вказують на автоімунне захворювання печінки (значна активність амінотрансфераз, високі рівні  $\gamma$ -глобуліну) повинні спонукати до більш повного обстеження з приводу автоімунних захворювань печінки.

Навіть при наявності інших захворювань, не можна виключити співіснування жирової хвороби печінки та цього захворювання. Це стосується також і вірусних гепатитів. Якщо для вірусу гепатиту С доведено вплив вірусу (особливо 3-го генотипу) на печінкову ІР, то таких доказів для вірусу В не існує, тому хворих на гепатити треба додатково перевіряти на наявність метаболічних чинників. Так, при наявності HBsAg з кількістю ДНК HBV меншою за 104 МНО/мл вважається, що ці діагнози – хронічний вірусний гепатит В та жирова хвороба печінки – співіснують. У пацієнтів, у яких вживання алкоголю пограничне від допустимих доз, та в яких співіснують біохімічні зміни (наприклад підвищення рівня трансаміназ та ГГТП), метаболічні чинники та зміни під час діагностичної візуалізації, що характерні для жирової дистрофії, можуть означати

співіснування алкогольної хвороби печінки та неалкогольного жирового гепатозу [11].

## **4.2. Неінвазивні інструментальні методи діагностики НАЖХП**

### **Ультразвукові ознаки НАЖХП**

До класичних УЗ-ознак НАЖХП слід відносити підвищення ехогенності й дифузну неоднорідність паренхіми печінки, нечіткість судинного малюнка, симптом загасання ультразвукового сигналу, помірну гепатомегалію. УЗД дозволяє непрямим шляхом оцінити ступінь вираженості стеатозу печінки і виявити ознаки формування портальної гіпертензії. Якщо вміст жиру в печінці перевищує 30%, то метод УЗД характеризується високою діагностичною точністю у виявленні НАЖХП: специфічність становить 89%, чутливість – 93% [54]. Однак ці характеристики не є специфічними і потребують інтерпретації з урахуванням клінічних і анамнестичних даних.

Режим В (brightness)-візуалізації при УЗД – простий, неінвазивний метод, який широко використовують у клінічній практиці для виявлення жирової інфільтрації печінки [55]. Фізична суть В-режиму пов'язана з реєстрацією відбиття УЗ-хвиль від структур тіла, закодованих різною інтенсивністю яскравості пікселів зображення на екрані УЗ-приладу. За даними різних авторів, чутливість і специфічність УЗ-методу виявлення стеатогепатозу становлять 60-94 і 84-95% відповідно [56]. З одного боку, чутливість УЗД зростає з підвищенням ступеня жирової інфільтрації печінки. Так, при вмісті в печінці 10-19% жиру чутливість УЗД становить 55%, а за наявності >30% жирової інфільтрації цей показник зростає до 80% (Ryan С.К. et al., 2002; Schwenzer N.F. et al., 2009). З іншого боку, морбідне ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ) >40 кг/м<sup>2</sup> знижує чутливість та специфічність методу до 49 і 75% відповідно, що пов'язано з технічними проблемами при виконанні обстеження (Mottin С.С. et al., 2004).

Використання УЗД не дозволяє точно визначити вміст жиру в печінці та провести дискримінацію невеликих кількісних його змін. М. Fishbein та

співавтори (2005) показали, що зниження вмісту жиру з 40 до 20% після курсу терапії, виявлене за допомогою МРТ, не викликало відповідних змін при УЗД.

Низька внутрішньодослідна (0,58) та міждослідна (0,4-0,51) узгодженість, неспроможність точної кількісної оцінки вмісту жиру і неможливість виявлення незначних змін у кількості жиру в печінці з часом – ті чинники, які потенційно обмежують використання методу в клінічній практиці (Strauss S. et al., 2007). Проте основним недоліком зазначеного методу є візуальна оцінка ехогенності, яка лежить в основі стандартного УЗД у В-режимі, що не виключає впливу людського фактора, суб'єктивної оцінки параметрів ехограми печінки дослідником. На сучасному етапі у зв'язку з розвитком медичних УЗ-апаратів із можливістю цифрової та гістографічної обробки отриманих зображень з'явилася можливість кількісної оцінки змін ехогенності печінки, при якій мінімізується вплив цих чинників.

На зазначеному принципі оцінки ехогенності печінки базується метод еходенситометрії [57, 58]. В його основі лежить аналіз текстури УЗ-зображень статистичними та структурними методами з розрахунком специфічних індексів. Найбільш поширеними для використання в клінічній практиці є індекс згасання [59] та гепаторенальний індекс (ГРІ) [60]. В основі індексу згасання лежить ослаблення УЗ-сигналу в глибоко розташованих відділах органа внаслідок накопичення ліпідів у паренхімі печінки, а в основі ГРІ – збільшення ехогенності паренхіми печінки порівняно з корковою речовиною нирки. Продемонстровано, що при НАЖХП спостерігається збільшення еходенситометричних показників у 1,5-2 раза порівняно зі здоровими. При порівнянні з рутинним УЗД у В-режимі чутливість та специфічність зазначених індексів понад 90% та їх цінність для діагностики неалкогольного стеатозу печінки надзвичайно висока [60].

### **Діагностика НАЖХП за допомогою КТ та МРТ**

Комп'ютерна томографія (КТ) печінки також спрямована на непряму оцінку ступеня стеатозу. Основними КТ-ознаками НАЖХП є наступні параметри: зниження рентгенологічної щільності печінки на 3-5 HU від нижньої межі норми

(норма 50-75 HU), рентгенологічна щільність печінки менше рентгенологічної щільності селезінки (нормальна печінка зазвичай має рентгенощільність на 8 HU більшу, ніж рентгенощільність селезінки (норма 42-67 HU)); більш висока щільність внутрішньопечінкових судин, ворітної і нижньої порожнистої вен порівняно з щільністю печінкової тканини [61].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) печінки з використанням фазового контрасту дозволяє оцінити кількісний вміст вісцеральної жирової тканини, яке, за деякими даними, прямо корелює з вмістом жиру в печінці [35]. Жирова тканина зазвичай виглядає яскравою при візуалізації в режимі T1 і темною при візуалізації в режимі T2. Вогнищева жирова інфільтрація печінки на відміну від підшкірного відкладення жиру зазвичай не викликає значних змін сигналу. Як і при виконанні КТ, дуже важливо візуалізувати нормальні кровоносні судини в області зміни сигналу й відсутність об'ємних утворень у довколишніх структурах. Спеціальна МРТ із затуханням сигналу, що виходить від жирової тканини, є більш чутливим методом, ніж звичайне сканування в режимах T1 і T2. При використанні цього методу жирова інфільтрація печінки виявляється у вигляді ділянок, що характеризуються зниженою інтенсивністю сигналу порівняно з незміненою тканиною печінки [62].

### **Еластометрія печінки при НАЖХП**

Багатообіцяючою в плані виявлення різних стадій НАЖХП є транзиторна еластографія (еластометрія, фібросканування) [63]. Це метод для вивчення фіброзу печінки за допомогою апарату FibroScan (виробництво Франції, рис. 1), який дозволяє протягом 5-10 хвилин встановити ступінь фіброзу печінки (відповідно з міжнародною шкалою оцінки фіброзу METAVIR) за еластичністю печінкової тканини [63]. Еластичність (щільність) печінки – це точний фізичний параметр, виражений у кілопаскалях (кПа). Вимірювання проводяться в десятках точок, що збільшує можливість оцінити більш значну область. Ступінь еластичності, що буде відображувати ступінь фіброзу, визначається приладом без участі дослідника, що виключає суб'єктивізм в оцінці результату.



Рис. 1. Апарат FibroScan

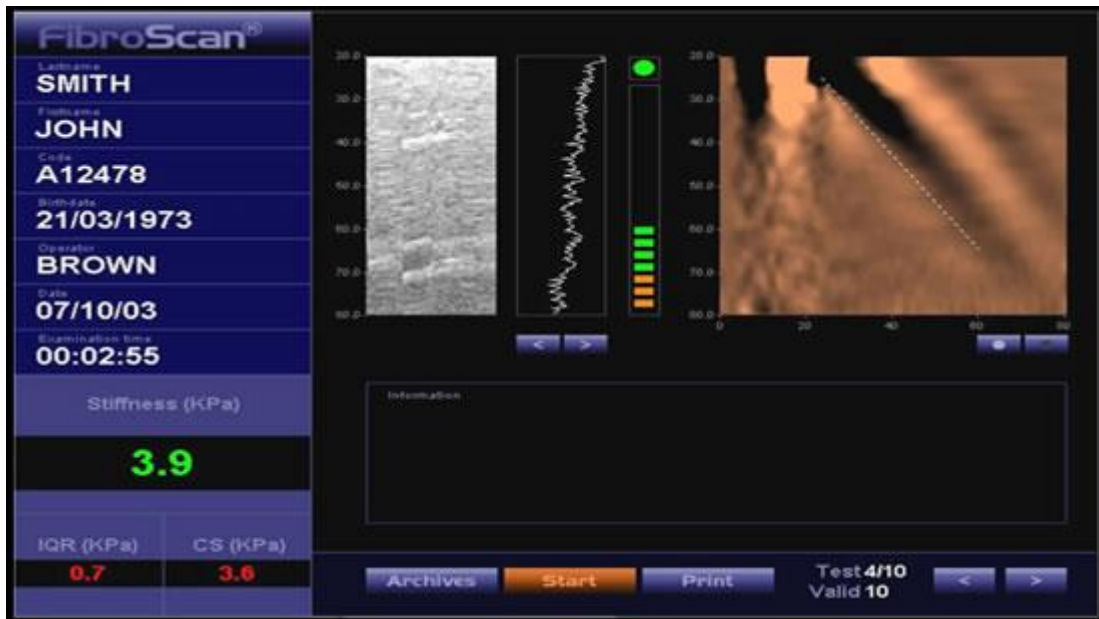


Рис. 2. Основні показники дисплею

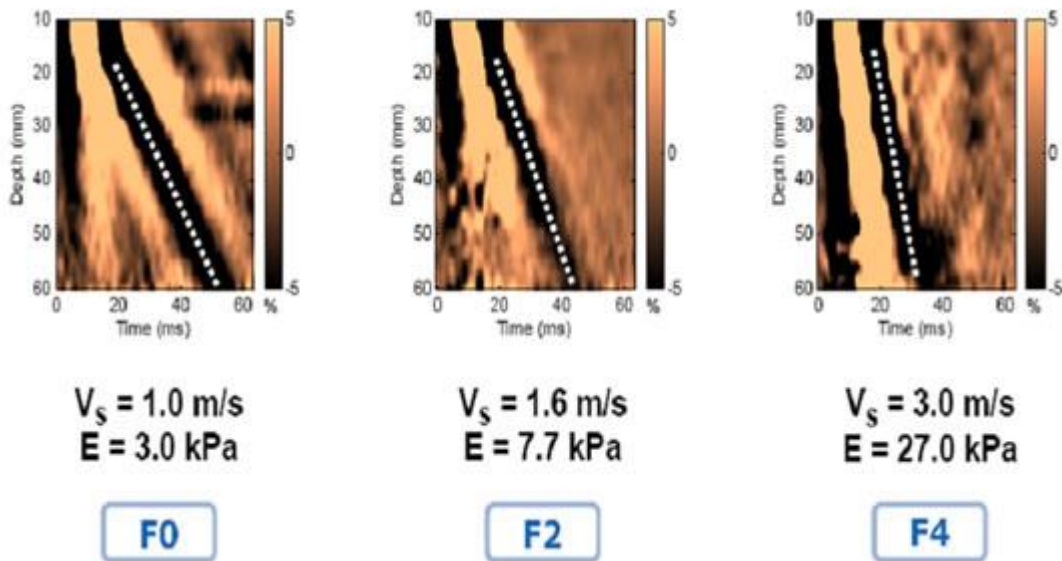


Рис. 3. Співвідношення еластичність/фіброз

**Табл. 1. Еластографічні показники в зіставленні з METAVIR / Knodell**

<b>Стадія фіброзу</b>	<b>Середнє значення, кПа</b>	<b>Інтервал середніх значень, кПа</b>
F0	5,2	3,9-6,5
F1	6,4	4,8-8,0
F2	8,5	6,3-10,7
F3	10,8	8,1-13,5
F4	24,6	18,5-30,7

Недоліки:

- Умова, що лімітує використання апарату «Фіброскан»: індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq$  28 кг/м<sup>2</sup>;

Відсутність можливості оцінки ступеня некрозапальної активності обмежують використання еластометрії в якості самостійного методу з метою моніторингу темпів прогресування фіброзу печінки [64].

#### **4.3. Біопсія при НАЖХП: переваги та недоліки методу, техніка виконання та оцінка біоптату**

Без сумніву, найважливіший і спірний момент при обстеженні пацієнтів з ймовірною НАЖХП – це питання про те, проводити чи не проводити їм пункційну біопсію (ПБ) печінки. Натепер основним показанням для ПБ є визначення стадії НАЖХП, оскільки прогноз і ведення хворих на різних стадіях принципово

відрізняються, а сучасні методи візуалізації поки не можуть виконати цю роль [65]. Морфологічно НАЖХП має чіткі ознаки ураження печінки, які включають жирову дистрофію, жирову дистрофію із запаленням гепатоцитів (неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і фіброз (з можливим прогресуванням і розвитком цирозу печінки).

Гістологічне дослідження дозволяє уточнити стадію фіброзу та індекс гістологічної активності, прийняти рішення про тактику ведення хворого, оцінити природний плин захворювання або ефективність проведеного лікування. Найбільш поширеними і загальноприйнятими є напівкількісні способи оцінки вираженості індексу фіброзу за шкалою METAVIR. Згідно з цією шкалою, виділяють 4 стадії фіброзу (F 1, 2, 3, 4):

F0 Відсутність фіброзу;

F1 Портальний фіброз без утворення септ;

F2 Портальний фіброз з одиничними септами;

F3 Множинні порто-центральні септи без цирозу;

F4 Цироз.

Біопсію печінки вважають точним, чутливим і специфічним методом діагностики НАЖБП, хоча її застосування не завжди безпечно для здоров'я пацієнта і має певні обмеження. З одного боку, тільки біопсія печінки дозволяє провести диференційний діагноз між стеатозом і стеатогепатитом, оцінити стадію фіброзу і на підставі гістологічних даних прогнозувати подальший перебіг захворювання, а також виключити інші причини ураження печінки, з іншого – неможливо її провести у всіх хворих, у зв'язку з низкою питань, таких, як згода пацієнта, вікові зміни, прогресування метаболічного синдрому.

Недоліки:

- Висновок патологоанатома засновано на вивченні дуже невеликої ділянки печінкової тканини і не завжди відповідає реальному стану всієї печінки.
- Оцінка ступеня фіброзу суб'єктивна і залежить від кваліфікації і досвіду патологоанатома.

- Фізичний і психологічний дискомфорт пацієнта, значна болючість і вкрай рідкісні, але, тим не менш, можливі випадки летального результату.

Для встановлення діагнозу в типових випадках (зміна печінкових проб, наявність чинників ризику НАЖХП – ожиріння, ЦД 2 типу, дисліпідемії, ультразвукове виявлення стеатозу) проведення ПБ не завжди потрібно.

У зв'язку з обмеженням можливості довготривалого спостереження пацієнтів із проведенням серії морфологічних досліджень печінки, результати цих досліджень вельми варіабельні.

#### **4.4. Неінвазивні панелі для оцінки гістологічного стану печінки при НАЖХП**

Натепер проводиться багато досліджень по вивченню інформативності неінвазивних сурогатних маркерів фіброзу печінки. Деякі з факторів, які асоційовані з фіброзом печінки (ІМТ, ЦД 2 типу, співвідношення АСТ/АЛТ), поєднано з кількістю тромбоцитів і сироватковою концентрацією альбуміну були виділені в «шкалу фіброзу» при НАЖХП, що дозволяє досить точно передбачати наявність або відсутність фіброзу в більшості хворих із НАЖХП. Ця шкала була об'єднана з Європейською панеллю сироваткових маркерів фіброзу, що дозволило диференціювати різні стадії фіброзу у хворих НАЖХП із високою достовірністю [66].

Для верифікації НАЖХП розроблено ряд неінвазивних діагностичних методик, що дозволяють оцінити ступінь вираженості некрозапальної активності, ступінь стеатозу і стадію фіброзу. Це діагностичні панелі «ФіброТест», «ФіброМакс» (АктіТест, СтеатоТест, ФіброТест, ЕшТест і НешТест) і «СтеатоСкрін», які представляють собою експертну систему перерахунку біохімічних показників крові, пов'язаних у дискримінантну функцію [67].

*ФіброМакс включає в себе:*

- ФіброТест (FibroTest) – визначає стадію фіброзу (F0-F4) за міжнародною системою оцінки фіброзу печінки METAVIR, специфічність – 80% для F1 і 100% для F2, F3 і F4 (ГГТП, загальний білірубін, аполіпопротеїн А1, гаптоглобін,  $\alpha_2$ -макроглобулін).

- АктіТест (ActiTest) – діагностує активність некрозапального процесу в печінковій тканині (ФіброТест + АЛТ).
- СтеатоТест (SteatoTest) – дозволяє встановити стадію стеатозу печінки (ActiTest + глюкоза, холестерин, тригліцериди (ТГ) і вага тіла).
- НешТест (NashTest) – виявляє НАСГ у пацієнтів із підвищеною вагою і хворих із ЦД (SteatoTest + АСТ).
- ЕшТест (AshTest) – виявляє запальну активність в печінці в осіб, які зловживають алкоголем (FibroTest, ActiTest + АСТ).

З представлених біохімічних показників, з урахуванням статі, віку, зросту й ваги пацієнта, на підставі математичного аналізу розраховуються індекси, відповідні певною мірою некрозапальної реакції, ступеня стеатозу, стадії фіброзу та вираженості НАСГ.

*Переваги ФіброТест перед іншими методиками:*

Низька інвазивність ФіброТест – для діагностики потрібно лише здати кров із вени.

- ФіброТест дозволяє комплексно оцінити стан печінки в цілому. При біопсії біоматеріал забирається тільки з однієї зони, і є ймовірність, що біоптат буде взятий з ще здорової ділянки, так як фіброз вражає печінку неоднорідно.
- Визначення самих ранніх стадій фіброзу. ФіброТест виявляє функціональні порушення в роботі печінки ще до того, як сформувалися виражені морфологічні дефекти.
- ФіброТест незамінний, коли неможливо виконати біопсію за якими-небудь клінічними показаннями, наприклад, при порушеннях згортання крові.

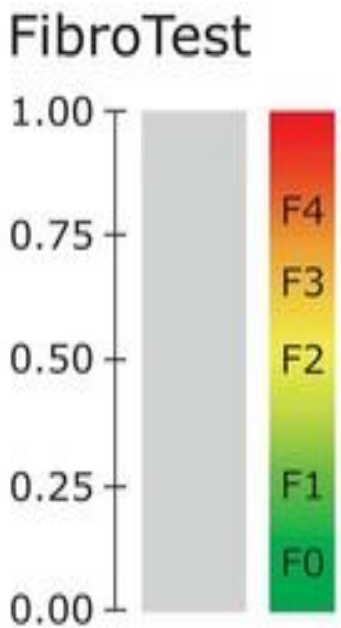


Рис. 4. Приклад шкали FibroTest

*Застосування системи Фібротест неможливо при:*

- гострих гепатитах;
- внепечінковому холестазі;
- синдромі Жильбера;
- гострому гемолізі;
- гострому запаленні.

В останньому випадку досить перенести дату здачі аналізів. Застосування системи в даному випадку буде давати хибнопозитивні або хибнонегативні результати.

*Недоліки ФіброТест:*

- Згідно технічних вимог компанії-розробника системи ці аналізи можна виконувати виключно на певних аналізаторах із певними реактивами, що у свою чергу обмежує більшість біохімічних лабораторій, які не відповідають вимогам;
- Відносно висока ціна дослідження.

Чи дозволяє ФіброТест замінити біопсію печінки? Ні, не дозволяє. Однак у випадках, коли біопсія не може бути проведена, можна орієнтуватися на

результати цих тестів. У такому разі для виключення помилки можна продублювати оцінку стадії фіброзу за допомогою методики еластометрії печінки.

**Діагностична панель СтеатоСкрін** складається з одного розрахункового алгоритму і виконується за результатами математичної обробки десяти біохімічних показників крові:  $\alpha_2$ -макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1, ГГТП, загальний білірубін, АЛТ, АСТ, ТГ, загальний холестерин і глюкоза. Алгоритм обчислень, який застосовується в тесті СтеатоСкрін був визначений і апробований у ході різних клінічних досліджень. Алгоритм захищений патентом. За результатами вимірювання зазначених десяти компонентів (з урахуванням статі, віку, зросту і маси тіла) виконуються розрахунки СтеатоСкрін. Результати дослідження доступні відразу після отримання та опрацювання даних біохімічних показників крові. У цілому СтеатоСкрін спрямований на діагностичний скринінг для виявлення фіброзу та/або стеатозу в печінці в самих різних груп пацієнтів і може розглядатися як масовий тест для початкової діагностики гістологічної активності патологічних процесів у печінці. Визначаючи в тесті СтеатоСкрін рівень фіброзу та/або стеатозу, провести диференціацію патогенетичних причин їх походження неможливо.

**Система ФіброМетр** – нове покоління комплексних тестів для неінвазивної діагностики хронічних захворювань печінки, виробництво компанії BioLiveScale (Франція). Дані тести надають клінічним фахівцям додаткові унікальні можливості в діагностиці та моніторингу лікування хронічних вірусних гепатитів В, С і D, алкогольного ураження печінки і неалкогольної жирової хвороби печінки [68].

Система ФіброМетр складається з трьох комплексів тестів, що застосовуються залежно від етіології захворювання:

- ФіброМетр V – комплекс для обстеження хворих із вірусними гепатитами В, С і деякими коінфекціями (HBV + HDV, HCV + HIV, HBV + HIV, HBV + HCV).
- ФіброМетр А – комплекс для обстеження хворих з алкогольним ураженням печінки.

- ФіброМетр S – комплекс для обстеження хворих із неалкогольним жировим ураженням печінки (гіалуронова кислота, протромбін%, АСТ, АЛТ, феритин, глюкоза, тромбоцити).

Діагностичні параметри комплексу ФіброМетр S:

- індекс фіброзу;
- стадія фіброзу;
- обсяг фіброзу.

Показання до призначення комплексу ФіброМетр S:

- Алкогольний стеатогепатит
- Портальна гіпертензія
- Неалкогольний стеатогепатит
- Оцінка стадії фіброзу
- Резистентний до інсуліну цукровий діабет
- Метаболічний синдром
- Цироз печінки неясної етіології

Результати комплексу ФіброМетр представляються у вигляді подвійних циркулярних шкал (рис. 5):

- 1) Шкала відображає стадію процесу (за системою METAVIR).
- 2) Шкала відображає індекс – кількісний параметр для оцінки вираженості процесу. Результати в межах інтервалу від 0 до 1 (або у відсотках на шкалі, що вказує обсяг фіброзованої тканини).

*Особливості і унікальність системи ФіброМетр:*

- етіологічний підхід у виборі діагностичної програми;
- оптимальні можливості в точному визначенні клінічно значущих стадій запалення, фіброзу і цирозу печінки;
- розширена шкала стадій захворювання, що враховує перехідні значення;
- дозволяє оцінити вираженість цирозу;
- дозволяє провести кількісну оцінку поширеності фіброзу, вираженості цирозу і некрозапальних змін у тканині печінки;

- містить особливу експертну програму оцінки достовірності вихідних даних, яка при необхідності проводить корекцію розрахункових параметрів;
- містить систему розрахунку обсягу ураженої фіброзом тканини печінки.

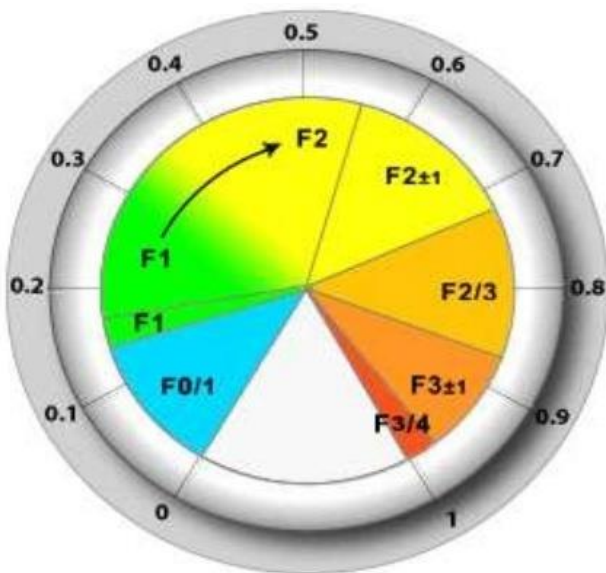


Рис. 5. Шкали системи ФіброМетр

*Надійність діагностики за допомогою системи ФіброМетр:*

- Система тестів ФіброМетр розроблялася більше 15 років. Пропоноване сьогодні дослідження відноситься до третього покоління тестів. Їх висока ефективність, точність, відтворюваність, діагностична та прогностична значущість доведена в широкомасштабних незалежних клінічних випробуваннях, проведених на кількох тисячах пацієнтів;
- При розробці діагностичних алгоритмів системи ФіброМетр використовувалися тільки загальноприйняті критерії оцінки фіброзу та гістологічної активності, що визначаються за морфологічної картини препаратів біопсії печінки;
- Застосування в практиці системи ФіброМетр схвалено експертами Європейської Асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL, 2011).

*Переваги системи ФіброМетр порівняно з іншими методами оцінки стану тканини печінки:*

- Безпека;
- Простота виконання;
- Економічність;
- Достовірність результатів;
- Діагностична інформативність;
- Кількісна оцінка патологічних змін;
- Можливість частого застосування для динамічних спостережень та моніторингу лікування.

#### **4.5. Адипоцитокіни як маркери прогресування НАЖХП**

Як відомо з літературних джерел, адипоцити складають найбільшу ендокринну тканину, що синтезує велику кількість біологічно активних речовин – адипоцитокінів (адипокінів) [69]. Наголошуючи на тому, що одним із найпоширеніших чинників ризику НАЖХП є ожиріння, переважно за абдомінальним типом, слід зупинитися на особливому значенні ефектів медіаторів, що продукуються клітинами жирової тканини та відіграють важливу роль у патогенезі НАЖХП [70, 71]. Можливо, саме вони стануть відсутньою ланкою в ланцюзі патогенезу порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, які, в свою чергу, призводять до розвитку найбільш актуальних проблем сучасної медицини: кардіоваскулярних захворювань, ІР, ожиріння.

Багатьма авторами проведені дослідження, що вказують на особливе значення дисбалансу адипокінів у розвитку ІР, у порушенні мітохондріальної функції, проатерогенного профілю та процесів ліполізу та ліпогенезу, що сприяє накопиченню жиру в печінці на початкових етапах захворювання. Зокрема, досліджено зміни стану адипокінів у хворих на ЦД 2 типу, а також доведено, що рівень деяких адипокінів корелює з ІМТ та ІР як у хворих на ожиріння [72].

Це обумовлено особливостями вісцеральних адипоцитів, що характеризуються зниженою чутливістю до антиліполітичної дії інсуліну і підвищеною чутливістю до ліполітичної дії катехоламінів [73, 74]. Жирова тканина абдомінальної області має високу щільність рецепторів до кортизолу і

відносно низьку – до інсуліну, що сприяє розвитку абдомінального типу ожиріння і утворенню великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК), що поступають безпосередньо в порталну циркуляцію. Гіпертрофія адипоцитів призводить до зменшення щільності рецепторів до інсуліну на їх поверхні, тим самим посилюючи ІР. Перебуваючи в стані гіпертрофії, адипоцити посилено синтезують біологічно активні білки, що утворюються в жировій тканині і надходять у кров. Серед них особливий інтерес викликає адипонектин (АН), який, як показали дослідження на трансгенних мишах, має антиатерогенні і антидіабетогенні властивості. Результати численних популяційних досліджень ідентифікують зниження сироваткового рівня АН як незалежний чинник ризику розвитку і прогресування НАЖХП і дисфункції печінки [75].

Рівень АН у сироватці крові знижується при ожирінні. Порівняно з контролем рівень АН у сироватці крові більш ніж на 50% знижений у пацієнтів із НАСГ [76]. У процесі прогресування НАЖХП (від простого стеатозу до НАСГ) експресія АН знижується на 20-40%. У пацієнтів із НАСГ та ЦД 2 типу низький рівень АН асоціюється з більш високим ступенем запалення і негативно корелює з кількістю жиру в печінці [77].

У роботах дослідників було встановлено прямий зв'язок між гіпоадипонектинемією і НАСГ незалежно від наявності ІР [78]. АН проявляє захисні властивості при пошкодженнях печінки, викликаних різними чинниками (СС І4, ліпополісахариди, фармакологічні агенти, лігатура жовчних протоків та ін.) [78].

У моделях на тваринах з алкогольним та неалкогольним стеатогепатитом екзогенний АН сприяв зменшенню гепатомегалії, зниженню вмісту жиру в печінці, запалення, експресії та концентрації ФНП- $\alpha$ . У печінці АН запобігає акумуляції жиру шляхом підвищення  $\beta$ -окислення жирних кислот та/або знижуючи їх синтез *de novo* гепатоцитами. Крім того, АН відіграє захисну роль при запаленні та фіброзі печінки [79].

Лептин – продукт експресії гена ожиріння (Ob), один із перших ідентифікованих і найбільш вивчених адипокінів. Він являє собою циркулюючий

білок із молекулярною масою 16 кДа, що секретується переважно адипоцитами білої жирової тканини. Крім того, лептин може вироблятися іншими тканинами, зокрема, плацентою, скелетними м'язами та судинними клітинами. У ході альтернативного сплайсингу утворюються різні ізоформи рецепторів лептину (ObRs), які належать до I класу суперсемеїства цитокінових рецепторів і поділяються на коротку, довгу і розчинну форми. Усі варіанти рецепторів лептина мають ідентичний позаклітинний лігандзв'язуючий домен, тоді як внутрішньоклітинна частина може бути представлена коротким доменом (у ObRa, ObRc, ObRf ізоформ), не здатним до трансдукції гормонального сигналу, або довгим доменом (тільки у ObRb ізоформи), здатним до передачі гормонального сигналу. У ObRe ізоформи так званого розчинного рецептора лептину не має трансмембранної частини. Зв'язування лептину з довгим цитоплазматичним доменом ObRb призводить до активації Jak (кінази Януса) і білків-активаторів транскрипції STAT (signal transducers and activators of transcription) [80].

Вперше лептин був визначений як гормон, що перешкоджає ожирінню, у зв'язку з його здатністю регулювати прийом їжі через гіпоталамус. Рівень лептину в крові корелює з ІМТ [81]. В осіб з ожирінням рівень циркулюючого лептину підвищений порівняно з таким у худих людей, але водночас у них спостерігається резистентність до лептину, ймовірно, на пострецепторному рівні [82]. Крім того, лептин залучений у різні біологічні процеси, включаючи розмноження, ангіогенез, гемопоез, імунну відповідь, попередження ліпотоксичності, що продемонстровано численними дослідженнями на експериментальних тваринах [83].

Лептин відіграє важливу роль у процесі фіброгенезу в печінці. Деякими дослідженнями показано профіброгенну дію цього адипокіна на печінку. Дефіцит лептину або лептинових рецепторів у лабораторних тварин супроводжувалися значним зменшенням фіброзу в умовах експериментального НАСГ, інтоксикації тіоацетамідом, тривалого впливу чотирихлористого вуглецю та інших моделей ураження печінки [84].

З іншого боку, введення лептину тваринам із гострим або хронічним пошкодженням печінки супроводжувалося істотним посиленням вироблення

проколагену I типу та профіброгенного цитокіну трансформуючого фактора росту-1 [80].

Згідно з численними дослідженнями, присвяченим вивченню клітинних і молекулярних механізмів, що лежать в основі профіброгенних ефектів лептину, цей адипокін впливає на різні групи клітин, такі як клітини Купфера, синусоїдальні ендотеліоцити і міофібробластоподобні клітини. Він підсилює фагоцитарну активність та продукцію цитокінів купферовськими клітинами і макрофагами, стимулює проліферацію ендотеліоцитів і продукцію ними активних форм кисню [85]. Крім того, лептин діє на зірчасті клітини печінки (ЗКП), які експресують функціонально активні рецептори лептину. Під впливом лептину ЗКП виробляють підвищену кількість проколагену I типу та потенціюють дію трансформуючого фактора росту- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). Більш того, під дією лептину відбувається зменшення розпаду фібротичного екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), що є характерним для фіброгенного процесу [85].

Одночасно з прямою дією на ЕЦМ лептин може впливати практично на всі властивості активованих ЗКП. Зокрема, він може ставати мітогеном і чинником виживання для клітин печінки. Крім цього, лептин здатний підсилювати запальну відповідь в ураженій тканині печінки, оскільки під його впливом відбувається NF- $\kappa$ B-асоційоване посилення вироблення ЗКП білків моноцитарного хемоаттрактанта-1 (MCP-1) - хемокінів, що відповідають за залучення моноцитів і активованих Т-лімфоцитів. MCP-1 також стимулюють міграцію ЗКП до місць ураження за допомогою автокрінних механізмів, ще більше підсилюючи фіброгенний процес [85].

Була встановлена роль лептину в процесі ангиогенезу в печінці. Активація лептинових рецепторів у ЗКП призводить до посиленого вироблення судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), потужного стимулятора утворення нових судин у тканини. Неоваскуляризація печінкової тканини є ще одним механізмом профіброгенної дії лептину та істотно впливає на прогресування ураження печінки при різних хронічних захворюваннях. З іншого боку, доведений взаємозв'язок між ангиогенезом і онкогенезом дозволяє припустити можливу участь лептину в

розвитку раку печінки. За останніми даними, лептин викликає прогресування гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), оскільки під його впливом відбувається посилення проліферації, міграції та інвазивної здатності клітинних ліній ГЦК (HepG2 і Huh7 колоній) [86].

Іншими дослідженнями було показано підвищення рівня циркулюючого лептину при ЦП [85], що підтверджувало гіпотезу про вплив лептину на прогресування ураження печінкової тканини. Встановлення тісного взаємозв'язку між ожирінням, метаболічними порушеннями і НАЖХП спонукало багатьох дослідників розпочати вивчення ролі лептину в розвитку цих станів, особливо НАСГ. Проте дані виявилися досить суперечливими. Одні дослідження показали пряму кореляцію рівня лептину з вираженістю ураження печінки та/або фіброзу, тоді як в інших дослідженнях такого взаємозв'язку не виявлено.

За даними деяких авторів, у хворих НАСГ підвищується концентрація лептину в плазмі, причому більш високий рівень адипокіна відзначений у пацієнтів зі стеатогепатитом [87]. Взаємозв'язок лептину з НАЖХП був підтверджений подальшим дослідженням, яке показало, що як у чоловіків, так і в жінок із НАСГ спостерігається гіперлептинемія. Взаємозв'язок лептину з НАЖХП був підтверджений подальшим дослідженням, яке показало, що як у чоловіків, так і в жінок із НАСГ спостерігається гіперлептинемія [88]. Результати, отримані в іншому дослідженні з залученням 88 хворих НАЖХП та відповідної групи контролю [89], показали, що концентрація лептину корелює зі ступенем фіброзу тільки у випадку одномірного аналізу, але ця кореляція порушується при обліку таких змінних, як вік, стать, ІМТ.

Тим не менш, незважаючи на неоднозначні результати, вплив лептину на розвиток НАЖХП є дуже ймовірним. Таким чином, подальші дослідження, присвячені більш глибокому вивченню системного і внутрішньопечінкового лептину, а також оцінці експресії рецепторів лептину, дозволять з'ясувати роль лептину в процесах розвитку хронічних захворювань печінки.

Резистин – поліпептидний гормон із молекулярною масою 12,5 кДа, що належить до сімейства малих, багатих цистеїном, секреторних білків FIZZ (found

in inflammatory zone – виявлені в зоні запалення) або RELMs (resistin-like molecules – резистиноподібні молекули). Він був відкритий трьома незалежними один від одного дослідницькими групами, які різними шляхами встановили, що резистин є місцем прикладення протидіабетичних препаратів тiazолідиндіонів, продуктом секреції жирової тканини і гомологом прозапальних білків. У гризунів резистин активно виробляється жировою тканиною, і його вміст підвищений при аліментарному або генетично зумовленому ожирінні [80].

Крім того, резистин є антагоністом інсуліну [90], він функціонує як сигнал до зниження інсулінстимульованого захвату глюкози, тому зниження його концентрації тягне за собою зниження рівня глюкози в крові і поліпшення інсуліночутливості та ІР у мишей. З іншого боку, введення здоровим гризунам резистину призводить до порушення толерантності до вуглеводів та ІР [91]. Також є дані про роль резистину в пригніченні мітохондріальної функції, що є важливим регулятором накопичення жиру в печінці [92].

Нещодавно з'явилися дані про регуляторну участь резистину в метаболізмі ліпідів на рівні гіпофіза на основі експериментальних доказів *in vivo* та *in vitro* [93]. Деякі вчені розглядають резистин в якості передвісника та маркера ЦД 2 типу [91]. Вірогідно, цей гормон може регулювати масу жиру та підвищується при диференціації адипоцитів. На підставі цих даних резистин розглядають як сполучну ланку між ожирінням і резистентністю до інсуліну, а також як патогенний чинник для їх розвитку. Та в деяких дослідженнях, що проводилися раніше, асоціації між вмістом резистину і ІР не були доведені [94]. Суперечливі дані говорять про необхідність подальших досліджень і вивчення ролі даного адипокіна.

Більшість авторів головними клітинними джерелами резистину людини вважають клітини кістково-мозкового походження та запалення. Зафіксована пряма кореляція між рівнем резистину в плазмі і ступенем запалення [95]. Резистин згадується деякими авторами як «внутрішньопечінковий цитокін», який впливає на біологію та створює прозапальну дію в ЗКП, ключових модуляторах фіброзу [96]. Відомо, що рівень резистину підвищується при серйозному

пошкодженні печінки, наприклад, при алкогольній хворобі печінки, вірусному гепатиті С і НАСГ. Секреція резистину при пошкодженні печінкової тканини позитивно корелює з гістологічними маркерами запалення, такими як інфільтрація CD43 клітинами [80].

В одному з досліджень відмічено підвищення рівнів резистину плазми і мРНК цього адипокіну в жировій тканині у хворих НАЖХП порівняно з групою контролю, причому концентрація резистину перебувала в прямому взаємозв'язку з оцінкою за шкалою НАСГ [97].

Можна зробити висновок, що резистин може бути пов'язаний із резидентними клітинами печінки не тільки через кровотік, але й за допомогою паракринних механізмів – шляхом місцевого утворення клітинами запалення. У пацієнтів з ожирінням спостерігається гіперпродукція резистину, ймовірно, у результаті накопичення запаленої вісцеральної жирової тканини з подальшим рознесенням адипокіну через портальний кровотік. Це припущення підтверджується даними про більш інтенсивне утворення резистину сальниковим і надочеревним підшкірним жировим шаром, ніж жировою тканиною в області стегон і грудей. Крім цього, підвищення рівня резистину може спостерігатися у худих пацієнтів із різними формами хронічних захворювань печінки за рахунок печінкової гіперпродукції. Культивовані людські активні форми ЗКП реагують на введення резистину, що вказує на ймовірність безпосереднього впливу даного адипокіну на процеси відновлення репарації в печінці. Резистин стимулює прозапальні ефекти ЗКП, зокрема вироблення прозапальних хемокінів MCP-1 і інтерлейкіну-8 (L-8), активацію і транспортування NF-κB [98].

Ще один медіатор міжклітинної взаємодії, що також виробляється клітинами жирової тканини – ФНП-α. Уявлення про роль ФНП-α в регуляції енергетичного обміну стало більш розгорнутим після доведення в 1993 р. його продукції жировими клітинами і здатності знижувати чутливість тканин до інсуліну. Як і низка інших адипокінів ФНП-α став розглядатися як фактор, що пов'язує ожиріння та ІР: підвищена секреція ФНП-α викликає ці стани. Цю гіпотезу підтверджують факти позитивної кореляції рівня ФНП-α в крові осіб з ожирінням

та ІР [99]. Тривала експозиція з ФНП- $\alpha$  призводить до ІР як *in vitro* так і *in vivo*. Описано різні шляхи реалізації ефектів ФНП- $\alpha$  на клітинному рівні. По-перше, ФНП- $\alpha$  впливає на експресію генів у метаболічно активних органах – жировій тканині та печінці [100, 101]. У жировій тканині ФНП- $\alpha$  пригнічує гени залучені в процес засвоєння і депонування неестерифікованих жирних кислот і глюкози та підвищує експресію генів, що беруть участь у транскрипції факторів ліпо- і адипогенезу. У гепатоцитах ФНП- $\alpha$  пригнічує експресію генів, що беруть участь у засвоєнні і метаболізмі глюкози, а також в оксидації жирних кислот, і, крім того, підвищує експресію генів, що регулюють синтез холестеролу і жирних кислот [101]. По-друге, ФНП- $\alpha$  послаблює проведення інсулінового сигналу. Цей ефект обумовлений активацією серинкінази, що підвищує фосфорилування серину в субстраті інсулінового рецептору-1 і 2, знижує активність тирозинкінази рецептору інсуліну і веде до його деградації. Крім того, ФНП- $\alpha$  послаблює дію інсуліну, опосередковано, шляхом підвищення рівня неестерифікованих жирних кислот у сироватці крові, що веде до ІР у тканинах [99].

Натепер починає переважати думка про те, що ФНП- $\alpha$  реалізує свій вплив переважно авто- та паракринним шляхом. Фракція ФНП- $\alpha$ , пов'язана з клітинною мембраною, істотно підвищена при ожирінні і автокринним шляхом викликає відомі зрушення у функції адипоцитів [101]. Мабуть, ФНП- $\alpha$ , що секретується в жировій тканині адипоцитами і клітинами стромы, реалізує свої ефекти переважно локально в місцях синтезу: знижує чутливість жирової тканини до інсуліну, стимулює ліпогенез і зростання адипоцитів. Отже, ФНП- $\alpha$ , що продукується в жировій тканині при ожирінні й схильності до розвитку ЦД 2 типу, є одним із основних чинників, який відповідає за формування як інсулінорезистентного синдрому, так і дисфункції  $\beta$ -клітин.

Вплив ФНП- $\alpha$  на функцію печінки здійснюється за рахунок його здатності проявляти цитотоксичну дію та стимулювати процеси апоптозу. ФНП- $\alpha$  експресується не тільки в жировій, а й печінковій тканині, де впливає на регуляцію ліпідів та може індукувати розвиток стеатозу [102]. А погіршення мікроциркуляції в результаті гіпертрофії гепатоцитів через накопичення в них ТГ

та розвиток цирозу також має значення для появи запальних змін в печінці. При експериментальних дослідженнях на гризунах доведено, що ФНП-а грає важливу роль у запаленні ЗКП та формуванні НАСГ і фіброзу [103].

## **5. ЛІКУВАННЯ НАЖХП**

### **5.1. Модифікація способу життя**

Багато досліджень із використанням УЗД, МРТ та спектроскопії свідчать, що зміна способу життя може знизити рівень амінотрансфераз і зменшити ступінь стеатозу печінки [11, 104]. У мета-аналізі 15 клінічних досліджень, які охоплюють період із 1967 по 2000 рік, показано зменшення рівня амінотрансфераз і жирової дистрофії печінки за даними УЗД при використанні різних дієт з обмеженням калорійності і зміною складу макронутрієнтів (зниження вмісту вуглеводів, жирів, переважання ненасичених проти насичених жирів) [105]. Однак, ці ранні дослідження були непереконливими через невелику кількість досліджуваних, погану контрольованість і низьке використання гістології в якості первинної кінцевої точки. Пізніші неконтрольовані дослідження з використанням гістологічної оцінки підтвердили ці позитивні зміни при корекції способу життя [106, 107].

Дослідження впливу харчових чинників на розвиток «жирної печінки» показали, що ЖК, які надходять з їжею, модулюють діяльність SREBP і SREBP-1c зі збільшенням рівня насичених і ненасичених СЖК і зниженням – моно- і поліненасичених ВЖК. Як правило, індивідууми з «жирною» печінкою отримують велику кількість калорій за рахунок насичених жирів і холестерину порівняно зі здоровими і мінімальну кількість поліненасичених ЖК, волокон і антиокислювальних вітамінів, таких як вітаміни С і Е [108]. Отримано дані про те, що обмеження споживаних калорій у пацієнтів із важким ожирінням із метою зниження маси тіла сприяє нормалізації вмісту печінкових ферментів і зменшує вираженість стеатозу печінки. Крім того, низькокалорійна дієта сприяє поліпшенню гістологічних змін у печінці в пацієнтів з ожирінням. Дотримання низьковуглеводної дієти (<20 г/добу) протягом 6 місяців супроводжувалося

більшою втратою маси тіла, покращеним ліпідним профілем і зменшенням вираженості стеатозу печінки і запалення за результатами біопсії [109].

Зловживання алкоголем є чинником ризику для хронічної алкогольної хвороби печінки і його слід уникати в пацієнтів із НАЖХП і НАСГ. Національний інститут зі зловживання алкоголем і алкоголізму (NIAAA) відзначає збільшення ризику при вживанні >4 алкогольних дринків (1 алкогольний дринок – 10 грамів етанолу) на будь-який день або >14 дринків на тиждень у чоловіків і >3 напоїв на будь-який день або >7 дринків на тиждень у жінок [110]. Кілька недавніх перехресних досліджень [111, 112] передбачають сприятливий вплив незначного споживання алкоголю (у середньому 1 дринку на день) на наявність (визначену біохімічно або візуалізацією) і тяжкість НАЖХП. Наразі немає досліджень, що стосуються впливу поточного споживання алкоголю на тяжкість захворювання або перебіг НАЖХП або НАСГ. Вплив помірного вживання алкоголю на серцево-судинну систему та ризик розвитку раку не було досліджено в пацієнтів із НАЖХП. Пацієнти з НАЖХП не повинні споживати великі кількості алкоголю, жодні рекомендації не можуть бути дані щодо незначного споживання алкоголю в пацієнтів із НАЖХП [11].

Втрата ваги тіла внаслідок зміни способу життя (дієта, зміна харчової поведінки і 200 хвилин в тиждень помірної фізичної активності протягом 48 тижнів) в якості кращого засобу для поліпшення гістологічної картини печінки при НАСГ показало КРД, яке включало 31 пацієнта з ожирінням та з НАСГ [2]. Інтенсивні зміни дали 9,3% втрати ваги (порівняно з 0,2% лише при зміні дієти), та призвели до зменшення стеатозу, некрозу і запалення, але не вплинули на ступінь фіброзу. Важливо відзначити, що учасники з  $\geq 7\%$  втрати ваги мали значне зменшення стеатозу, лобулярного запалення, балонної дистрофії, і показників NAFLD Activity Score (NAS). Аналогічні дані наведені в дослідженні Harrison і співавт. [113], де учасники, які втратили  $> 5\%$  ваги тіла мали достовірне зменшення стеатозу, водночас як люди з  $\geq 9\%$  втратою ваги мали ще більше зменшення стеатозу, лобулярного запалення, балонної дистрофії і показників NAS. Ряд останніх досліджень із використанням МР-спектроскопії проводилось

для оцінки змін вмісту ліпідів у печінці у відповідь на зміну способу життя. Результати цих досліджень із використанням різних заходів, а саме – лише дієти або в комбінації з різними фізичними вправами послідовно показали значне зниження в печінці ліпідів у середньому на 40% (від 20% до 81%) [11]. Ступінь зменшення вмісту ліпідів у печінці була пропорційна інтенсивності зміни способу життя і, як правило, потребувала зменшення маси тіла від 5 до 10%. [113, 114]. Ефект лише фізичних вправ без дієтичних змін на жирову дистрофію печінки оцінювався в чотирьох дослідженнях із використанням МР-спектроскопії [104]. Програма фізичних вправ складалася з 2-3 сеансів на тиждень по 30-60 хвилин протягом 6-12 тижнів. У всіх дослідженнях, крім одного, [2] вміст ліпідів у печінці зменшився без істотної зміни маси тіла.

## 5.2. Основні групи препаратів для лікування НАЖХП

### Інсуліносенситайзери

#### *Метформін*

Метформіну гідрохлорид є протидіабетичним лікарським засобом групи похідних бігуанідів, котрі знижують концентрацію глюкози натщесерце та після їжі. Не стимулює виділення інсуліну, тому не викликає гіпоглікемії.

Метформіну гідрохлорид має три механізми протидіабетичної дії:

1. Зменшує вироблення глюкози в печінці шляхом гальмування глюконеогенезу і глікогенолізу;
2. Підвищує в м'язах чутливість до інсуліну, посилюючи захват і потребу в глюкозі периферійних тканин;
3. Знижує абсорбцію глюкози в кишковому тракті.

Метформіну гідрохлорид стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену; знижує транспортну здатність усіх видів транспортних систем, які переносять глюкозу через клітинну мембрану; позитивно впливає на метаболізм ліпідів. У контрольованих середньо- та довгострокових клінічних дослідженнях доведено, що метформін у терапевтичних дозах знижує концентрацію загального холестерину, фракцій холестерину LDL та тригліцеридів.

Кілька досліджень вивчали вплив метформіну на амінотрансферази та гістологію печінки в пацієнтів із НАСГ. Ранні невеликі, відкриті дослідження продемонстрували зниження резистентності до інсуліну та рівню амінотрансфераз [115, 116], але тільки незначне поліпшення гістології печінки. Проводилось відкрите дослідження, що складалось із 110 пацієнтів із НАСГ, які отримували метформін 2 г на день (55 пацієнтів), вітамін Е 800 МО на день (28 пацієнтів) або тільки дієтичне харчування, спрямоване на втрату ваги (27 пацієнтів) протягом 12 місяців [117]. Порівняно з групою пацієнтів, що отримувала вітамін Е, або групою з лише дотриманням дієти, більш значне зниження рівня амінотрансфераз було при терапії метформіном. Проте, було тільки невелике зменшення стеатозу печінки та запалення в підгрупі з 17 пацієнтів, що перенесли парні біопсії печінки при терапії метформіном. Під час 48-тижневого відкритого дослідження 26 пацієнтів прийом метформіну зменшив активність НАСГ тільки в 30% пацієнтів, хоча при інтерпретації дослідження відзначена значна втрата ваги в респондентів (19% втратило більше 10 кілограмів) [118]. Naukeland J.W. і співавт. [119] повідомили про аналогічну відсутність ефективності за даними чисельних (n=48) РКД, при порівнянні метформіну та плацебо з аналогічним харчуванням і фізичними вправами в обох групах. Інші дослідження також не змогли показати ефективність метформіну щодо печінкової чутливості до інсуліну, зниженню амінотрансфераз, або покращанню гістології печінки [120, 121]. Ще один мета-аналіз [8] виявив, що протягом 6-12 місяців прийом метформіну плюс зміна способу життя не більше поліпшили рівень амінотрансфераз та гістологію печінки, ніж лише зміна способу життя, незалежно від дози метформіну або наявності ЦД.

Отже, метформін не має істотного впливу на гістологічну картину печінки і не рекомендується в якості специфічного лікування захворювань печінки в дорослих пацієнтів із НАСГ. Але, незважаючи на те, що терапія метформіном суттєво не змінює гістології печінки, його вплив на вуглеводний та ліпідний обмін може бути доцільним для контролю за метаболічними чинниками ризику у хворих на НАЖХП поєднаної з ЦД 2 типу [11].

## Тіазолідиндіони

Піоглітазон – цукрознижуючий засіб для внутрішнього застосування, ефективний та високоселективний агоніст гама-рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом ( $\gamma$ -PPAR);  $\gamma$ -PPAR рецептори присутні в жировій, м'язовій тканинах та в печінці; активація ядерних рецепторів  $\gamma$ -PPAR модулює транскрипцію деяких генів, чутливих до інсуліну, що беруть участь у контролі рівня глюкози та в метаболізмі ліпідів; препарат знижує ІР у периферичних тканинах та в печінці, внаслідок чого відбувається збільшення утилізації глюкози та зниження викиду глюкози з печінки; на відміну від препаратів сульфонілсечовини, піоглітазон не стимулює секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози; при інсулінонезалежному ЦД 2 типу зменшення ІР під впливом препарату призводить до зменшення концентрації глюкози в крові, зниження рівнів інсуліну в плазмі крові і HbA1c.

Деякі дослідження вивчали вплив піоглітазону на рівень амінотрансфераз та гістологію печінки в дорослих пацієнтів із НАСГ. Belfort R. і співавт. [122] проводили РКД піоглітазону (45 мг/добу) в пацієнтів із НАСГ з порушеною толерантністю до глюкози або з ЦД 2 типу. Хоча під час дослідження відбулося значне збільшення ваги ( $2,5 \pm 0,5$  кг), препарат значно знизив рівень амінотрансфераз, вираженість стеатозу, балонування та запалення. Під впливом піоглітазону показники NAS покращилися в 73% хворих, саме тоді, як позитивні зміни спостерігались лише в 24% пацієнтів, які отримували плацебо ( $p < 0,001$ ). Крім того, у групі з піоглітазоном спостерігалась тенденція до зменшення фіброзу. Aithal G.P. і співавт. [123] проводили дослідження, що порівнювало вплив зміни способу життя, прийому піоглітазону 30 мг/добу або плацебо протягом 12 місяців у 74 пацієнтів із НАСГ. Саме тоді, як вираженість стеатозу не зазнала суттєвих змін, у групі з піоглітазоном вдалося досягти зменшення некрозу та фіброзу. Дослідження PIVENS [124] – багатоцентрове РКД, що включало 247 пацієнтів із НАСГ без діабету, які приймали піоглітазон (30 мг/день), вітамін Е (800 МО/добу) або плацебо протягом 24 місяців. Первинною кінцевою точкою було поліпшення  $NAS \geq 2$  балів, 1 бал поліпшення гепатоцелюлярного балонування і 1-точкове

покращання за рахунок зменшення лобулярного запалення або стеатозу, при цьому не відзначалось збільшення фіброзу. Це було досягнуто в 34% в групі піоглітазону порівняно з 19% у групі плацебо ( $p=0,04$  vs. плацебо) та 43% в групі вітаміну Е ( $p=0,001$  vs. плацебо). Так як це дослідження складалося з двох основних порівнянь (піоглітазон vs плацебо і вітамін Е vs плацебо),  $p$ -значення 0,025 вважалось доказовим априорі. Таким чином, хоча було досягнуто певне гістологічне покращання в групі з піоглітазоном, але було зроблено висновок, що це лікування не відповідає досягненню первинної кінцевої точки. Проте, при лікуванні НАСГ ключової вторинної кінцевої точки було досягнуто в значно більшій кількості пацієнтів, які отримували піоглітазон, ніж у тих, які отримували плацебо (47% проти 21%,  $p=0,001$ ).

Слід зазначити, що прийом піоглітазону був пов'язаний зі збільшенням маси тіла на 4,7 кг порівняно з плацебо ( $p < 0,001$ ). Вітамін Е і піоглітазон добре переносились і не було ніяких відмінностей та інших несприятливих подій.

Відбулась серйозна дискусія щодо довгострокової безпеки прийому тіазолідиндіонів стосовно серцево-судинних захворювань, застійної серцевої недостатності (ХСН), раку сечового міхура і втрати кісткової маси. У недавньому мета-аналізі [125] 19 випробувань, які включали в цілому 16 390 пацієнтів із ЦД 2 типу, лікування піоглітазоном було пов'язано зі значним зниженням (біля 18%) первинної летальності, інфаркту міокарда або інсульту ( $p=0,005$ ). Разом з тим, існує також більш високий рівень хронічної серцевої недостатності при прийомі піоглітазону (2,3% проти 1,8% у контрольній групі,  $p=0,002$ ), так що необхідно проявляти обережність при розгляді питання про його використання в пацієнтів із порушеннями функції міокарда.

Отже, піоглітазон може бути використаний для лікування гістологічно верифікованого НАСГ. Слід зазначити, що більшість пацієнтів, які брали участь у клінічних випробуваннях, в яких досліджували піоглітазон при АСГ, не страждали на ЦД, і що довгострокова безпека та ефективність прийому піоглітазону в пацієнтів із НАСГ не вивчалась.

Враховуючи відсутність інформації щодо довгострокової безпеки прийому тiazолідиндіонів при НАЖХП відносно ризику серцево-судинних захворювань, хронічної серцевої недостатності, раку сечового міхура, і втрати кісткової маси, їх використання повинно бути обмежено РКД та використовуватись лише в не відповідачів на модифікацію образу життя [11].

## **Вітамін Е**

Вітамін Е ( $\alpha$ -токоферол) – жиророзчинний вітамін, який виявляє високу антиоксидантну і радіопротекторну дію, бере участь у біосинтезі гема і білків, проліферації клітин та інших найважливіших процесах клітинного метаболізму.

$\alpha$ -токоферол покращує споживання тканинами кисню. Виявляє ангіопротекторну дію, впливаючи на тонус і проникність судин, стимулюючи утворення нових капілярів.

Імуномодельючий ефект  $\alpha$ -токоферолу зумовлений стимуляцією Т-клітинного та гуморального імунітету.

Окисидативний стрес розглядається як ключовий механізм гепатоцелюлярного ушкодження і прогресування захворювання в пацієнтів із НАСГ. Антиоксидант вітамін Е вивчався щодо лікування НАСГ [126, 127].

Порівнювати ці дослідження важко через відмінності в критеріях включення в дослідження, різні дози  $\alpha$ -токоферолу і неясними формами його використання, що могло б вплинути на його біодоступність, додаткове використання інших антиоксидантів або інших медикаментів та обмежених гістологічних даних для оцінки результатів. Крім того, більшість досліджень не відповідали опублікованим CONSORT критеріям для клінічних випробувань.

Незважаючи на ці обмеження, можна резюмувати, що використання  $\alpha$ -токоферолу пов'язано зі зниженням амінотрансфераз у пацієнтів із НАСГ; дослідження, в яких оцінювалися гістологічні кінцеві точки показують, що  $\alpha$ -токоферол викликає зменшення стеатозу, запалення, балонної дистрофії і стеатогепатиту в дорослих пацієнтів із НАСГ;  $\alpha$ -токоферол не впливає на фіброз печінки.

Два мета-аналізи [128, 129] показали значні гістологічні переваги  $\alpha$ -токоферолу у хворих на НАСГ, ці аналізи проводилися до PIVENS [124] і TONIC [130] досліджень, що були опубліковані. У найбільшому клінічному дослідженні (PIVENS) із зареєстрованих на теперішній час, у чистому вигляді  $\alpha$ -токоферол вводили перорально в дозі 800 МО/добу протягом 96 тижнів. Первинна кінцева точка, як вже говорилося раніше, була досягнута у значно більшого числа учасників, які отримували  $\alpha$ -токоферол порівняно з плацебо (42% проти 19%,  $P < 0,001$ ). Одне з дискусійних питань, що пов'язане з  $\alpha$ -токоферолом є збільшення смертності від усіх причин. Деякі мета-аналізи повідомили про зростання смертності від усіх причин, асоційоване з високою дозою  $\alpha$ -токоферолу [131, 132], але інші не змогли підтвердити такі дані [133, 134, 135]. Нещодавно опубліковані РКД показали, що вітамін Е в дозі 400 МО/день збільшує ризик раку простати у відносно здорових чоловіків (абсолютне збільшення на 1,6 на 1000 людино-років використання вітаміну Е) [136].

$\alpha$ -токоферол у добовій дозі 800 МО/добу покращує гістологічну картину печінки в дорослих пацієнтів із підтвердженим біопсією НАСГ без ЦД, і тому його слід розглядати в якості першої лінії фармакотерапії для цієї популяції пацієнтів. До отримання даних, що підтверджують його ефективність,  $\alpha$ -токоферол не рекомендується для лікування НАСГ у хворих на ЦД, гістологічно неверифіковану НАЖХП, криптогенний ЦП, або цироз печінки внаслідок НАСГ.

Існує багато доказів позитивного впливу  $\alpha$ -токоферолу на печінку в пацієнтів без ЦД із підтвердженим біопсією НАСГ, показано економічну ефективність такого підходу. Проте високі дози препарату пов'язані з підвищенням летальності від усіх причин, зокрема, від геморагічного інсульту і раку передміхурової залози. Необхідно подальше вивчення безпеки препарату [11].

### **Урсодезоксихолева кислота (УДХК), омега-3 жирні кислоти та інші препарати**

Одне з питань, яке заслуговує уваги, є застосування УДХК як для профілактики, так і в рамках комплексного лікування пацієнтів із НАЖХП.

УДХК була виявлена в жовчі бурого ведмеда 100 років тому. Протягом багатьох століть жовч бурого ведмеда традиційно застосовувалася в китайській і японській медицині для лікування різних захворювань. У 1954 році Т. Kanasawa представив метод синтезу УДХК, а в 1975 році японські дослідники описали дію УДХК на жовч (десатурація жовчі, розчинення дрібних холестеринових каменів). З цього часу препарат застосовується для лікування хворих з жовчнокам'яною хворобою. У процесі лікування таких пацієнтів звернули увагу на поліпшення біохімічних показників печінки, що поклало початок активному вивченню терапевтичних ефектів УДХК при різних патологіях печінки.

У нормі вміст УДХК і литохолевої кислоти в жовчі людини становить не більше 5% (0,5-5,0%) від загального пулу жовчних кислот. УДХК – це третинна нетоксична жовчна кислота, яка утворюється в організмі людини ендегенним шляхом: синтезується в печінці з 7-кетолитохолевої кислоти, що є продуктом бактеріального окислення хенодезоксихолевої кислоти. Більш висока полярність УДХК корелює з меншою тенденцією з утворенням міцел, що, мабуть, є причиною низької токсичності даного з'єднання. При призначенні в дозі 13-15 мг / кг на добу УДХК стає основним компонентом жовчі (до 48%), водночас вміст токсичних жовчних кислот знижується. УДХК всмоктується за допомогою неіонної пасивної дифузії, в основному, в проксимальному відділі тонкої кишки і з допомогою активного транспорту – у клубовій кишці. До 96-99% препарату зв'язується з білками сироватки крові. Ефективність УДХК залежить від її концентрації в жовчі, а не в плазмі крові. Рівень всмоктування препарату по мірі збільшення дози знижується. Вміст препарату в плазмі крові, незважаючи на добре всмоктування в кишечнику, залишається досить низьким через швидкість печінкового кліренсу. У печінці УДХК активно кон'югується з гліцином, таурином, ацетилглюкозаміном, глюкуроною кислотою і сульфатом. У кон'югованій формі УДХК виділяється в жовч, у тонкій кишці і термінальному відділі клубової кишки відбувається активне всмоктування кон'югатів, які метаболізуються бактеріями. УДХК і її кон'югати, які не всмокталися в порожній кишці, у дистальних відділах тонкої кишки і в товстій кишці знову

метаболізуються за допомогою бактерій з утворенням літохолієвої кислоти. Препарат виводиться переважно з фекаліями (близько 37% прийнятої дози). У нирках жовчні кислоти реабсорбуються, тому не виводяться з сечею. Біологічний період напіврозпаду після застосування УДХК становить 3,5-5,8 днів.

УДХК являє собою лікарський препарат плейотропної дії, що виражається в наявності холеретичного, імуномодулюючого, антиапоптоїчного, гіпохолестеринемічного й літолітичного механізмів дії. УДХК – це гепатопротекторний засіб, що надає жовчогінну дію. Вона зменшує синтез холестерину в печінці, всмоктування його в кишківнику і концентрацію в жовчі, підвищує розчинність ХС у жовчовивідній системі, стимулює утворення і виділення жовчі. Знижує літогенність жовчі, збільшує вміст у ній жовчних кислот; викликає посилення шлункової і панкреатичної секреції, посилює активність ліпази, надає гіпоглікемічну дію. Викликає часткове або повне розчинення холестеринових каменів при ентеральному застосуванні, зменшує насиченість жовчі ХС, що сприяє мобілізації ХС із жовчних каменів. УДХК має імуномодулюючу дію, впливає на імунологічні реакції в печінці: зменшує експресію деяких антигенів на мембрані гепатоцитів, впливає на кількість Т-лімфоцитів, освіта інтерлейкіну-2, зменшує кількість еозинофілів.

УДХК – безпечний лікарський засіб, практично не викликає побічних ефектів. При передозуванні або при тривалому прийомі може виникнути діарея (близько 2% випадків). Більш серйозних побічних ефектів не описано.

Область застосування препаратів УДХК дуже велика. Широкий спектр показань ґрунтується на численних механізмах, що обумовлюють різнобічну дію УДХК. Традиційними показаннями до призначення УДХК є наявність жовчнокам'яної хвороби (холестеринових каменів у жовчному міхурі), дисфункції жовчного міхура, поліпозом утворень жовчного міхура, холестерозу жовчного міхура, автоімунних захворювань печінки, холестатичних захворювань (первинного біліарного цирозу, первинного склерозуючого холангіту), вірусних гепатитів, алкогольного ураження печінки, холестази після трансплантації печінки

або інших органів, муковісцидозу, гемобластозу, рефлюкс-езофагіту та ін., а також НАЖХП (у тому числі НАСГ).

Останнім часом пропонується розширити показання до застосування цього препарату, включивши в них не тільки лікування НАЖХП (НАСГ), але й застосування УДХК як доповнення до статинів при проведенні гіполіпідемічної терапії. Так, у літературі широко обговорюються можливості застосування УДХК для запобігання проявам гепатотоксичних ефектів статинів у хворих НАЖХП і в якості альтернативної гіполіпідемічної терапії в пацієнтів із супутньою НАЖХП у стадії стеатогепатиту.

В деяких дослідженнях [137, 138], які вивчали ефективність УДХК (у звичайних і високих дозах) було показано зменшення рівня амінотрансфераз та стеатозу в пацієнтів із НАЖХП та гістології печінки в пацієнтів із НАСГ. Проте всі ці дослідження, крім одного [139], представляли попередні дослідження з невеликим числом учасників та/ або сурогатними кінцевими точками.

Враховуючи всі позитивні ефекти УДХК, необхідні дослідження цього препарату для виявлення його впливу на патогенетичні ланки розвитку захворювань гепатобіліарної системи.

**Омега-3 поліненасичені жирні кислоти** належать до родини ненасичених жирних кислот, що мають подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок в омега-3 ( $\omega$ -3) позиції, тобто у третього атома вуглецю від метилового кінця жирної кислоти.

До складу  $\omega$ -3 жирів входять три незамінних жирних кислоти: ейкозапентаєнова<sup>[en]</sup> ( $C_{20:5}$ ), докозагексаєнова ( $C_{22:6}$ ) та  $\alpha$ -ліноленова<sup>[en]</sup> ( $C_{18:3n3}$ ). В організмі  $\alpha$ -ліноленова кислота шляхом подовження і десатурації перетворюється в ейкозапентаєнову кислоту – попередник для синтезу ейкозаноїдів та докозагексаєнову кислоту – важливий компонент структурних фосфоліпідів клітинних мембран.

Довголанцюгові  $\omega$ -3 кислоти виробляються морськими водоростями і планктоном. Риба та морські тварини харчуються планктоном, риб'ячий жир є основним джерелом ейкозапентаєнової (6-10%) та докозагексаєнової (10-15%) кислоти для людини. У рослинних джерелах

зустрічається, в основному,  $\alpha$ -ліноленова кислота, яка міститься в значних кількостях у волоських горіхах (8-10%) і лише в деяких олійних культурах та, відповідно, рослинних оліях: лляній (35-65%), ріжівій (30-42%), конопляній (14-28%), ріпаковій (6-13%), соєвій (5-14%), олії зародків пшениці (4-10%).

Увага до поліненасичених жирних кислот у світі зросла вибухоподібно після повідомлень про низьку поширеність серцево-судинних захворювань серед Гренландських ескімосів (інуїтів). Зацікавлені датські вчені Bang L. і Dyerberg O. ініціювали шість експедицій, починаючи з кінця 1960-х років, і підтвердили дуже низьку захворюваність на інфаркт міокарда у вказаній популяції. Автори припустили, в якості можливого пояснення, вживання інуїтами  $\omega$ -3 ПНЖК морського походження, які у великій кількості містяться в м'ясі тюленів та китів – головних складових харчового раціону ескімосів Гренландії. У подальшому стало відомо, що  $\omega$ -3 ПНЖК можуть виступати протекторами щодо розвитку атеросклерозу, тромбозу, знижувати поширеність запальних та імунних захворювань серед інуїтів.

$\omega$ -3 жирні кислоти, що затверджені на цей час в Сполучених Штатах Америки для лікування гіпертригліцеридемії, були досліджені щодо лікування НАЖХП на тваринних моделях і в людей [140]. У недавньому огляді опублікованої літератури [Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids – a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;31:679-692.] щодо призначення  $\omega$ -3 жирних кислот при НАЖХП є експериментальні докази на підтримку її використання, але інтерпретація досліджень у людей була обмежена невеликим розміром вибірки й методологічними недоліками. Велике багатоцентрове дослідження однієї  $\omega$ -3 жирної кислоти (ейкозапентаєнова кислота) для лікування НАСГ триває в США. Більше десятка інших різних агентів були досліджені в невеликих, концептуальних дослідженнях, однак їх детальна оцінка виходить за рамки даного керівництва.

Застосування УДХК для лікування НАЖХП і НАСГ залишається дискусійним. Передчасно рекомендувати  $\omega$ -3 жирні кислоти для специфічного

лікування НАЖХП або НАСГ, але їх можна розглядати в якості препаратів першої лінії для лікування гіпертригліцеридемії в пацієнтів із НАЖХП [11].

Не вказано рекомендований термін лікування. EASL рекомендує 1-2 річний курс терапії глітазонами або вітаміном Е разом з високими дозами УДХК.

### 5.3. Баріатрична хірургія

Беручи до уваги велику кількість пацієнтів, що перенесли хірургічне втручання та мали НАЖХП, спостерігається інтерес до баріатричної хірургії в якості можливого варіанта лікування НАСГ. Є кілька ретроспективних і проспективних групових досліджень, які порівнювали гістологію печінки в огрядних людей до і після хірургії ожиріння. На жаль, у більшості цих досліджень, біопсії печінки були виконані з різною періодичністю. Одним із винятків є дослідження Mathurin P. і співавт. [141], що проспективно оцінювали клінічні і метаболічні дані з гістологією печінки до та через 1 і через 5 років після баріатричного хірургічного втручання в 381 дорослого пацієнта з тяжким ожирінням. Бандажування шлунку, біліо-кишковий анастомоз і шлунковий анастомоз було виконано в 56%, 23% і 21% пацієнтів відповідно. Порівняно з базовим, було значне поліпшення в поширеності і ступені стеатозу та балонування через 1 і 5 років після баріатричних втручань. У пацієнтів з імовірним чи достовірним НАСГ на початку дослідження (n=99) відбулося значне покращання стеатозу, зменшення балонної дистрофії і інших гістологічних показників, що характеризують запалення через 1 і 5 років після баріатричних втручань. Більшість гістологічних покращень були очевидні на 1 рік після втручання без відмінності в гістології печінки від 1 до 5 років після баріатричних втручань. Цікаво, що невелике, але статистично значуще збільшення середнього балу фіброзу було відзначено протягом 5 років після баріатричної хірургії (з  $0,27 \pm 0,55$  с початку до  $0,36 \pm 0,59$ ,  $p=0,001$ ). Незважаючи на це збільшення, протягом 5 років 96% пацієнтам виставлені показники фіброзу  $\leq F1$ , і 0,5% мали F3. Це показує, що не має клінічно значущого погіршення фіброзу, яке може бути віднесене безпосередньо до процедури. У підгрупі пацієнтів з імовірним чи певним НАСГ на початку дослідження не було погіршення фіброзу на 1 і 5 рік, порівняно з

вихідними даними біопсії печінки. Так як жоден пацієнт у дослідженні не мав F3 і F4 стадії на початку дослідження, ефект бариатричного втручання в пацієнтів з фіброзом і цирозом печінки не може бути оцінений. Два мета-аналізи оцінювали ефект бариатричних втручань на гістологію печінки в пацієнтів із НАЖХП. Мета-аналіз Mummadi R.R. і співавт. [142] показав, що стеатоз, стеатогепатит, фіброз зменшуються або повністю зникають після бариатричних втручань. Тим не менш, нещодавно опубліковані дані Кокранівського огляду [143] дають висновок щодо відсутності РКД або мультицентрових РКД, що перешкоджає остаточній оцінці користі і шкоди бариатричної хірургії в якості терапевтичного підходу для пацієнтів із НАСГ.

- Бариатричні хірургічні втручання не протипоказані пацієнтам, які страждають ожирінням із НАЖХП або НАСГ (без верифікованого цирозу)
- Тип, безпечність та ефективність бариатричної хірургії в пацієнтів із надмірною вагою тіла з встановленим ЦП внаслідок НАСГ ще не вивчено
- Передчасно розглядати бариатричну хірургію як рекомендований спосіб лікування НАСГ.

Значна втрата ваги тіла внаслідок оперативного лікування ожиріння позитивно впливає на ознаки запалення та фіброзу, хоча довгостроковий прогноз неясний. Під час операції повинна бути виконана біопсія печінки для уточнення діагнозу [11].

Розглянемо більш конкретно вищевказані види оперативних втручань при ожирінні.

#### *Бандажування шлунка*

Бандажування шлунка – це хірургічна операція, принцип якої полягає в накладенні силіконового кільця – бандажа на верхній відділ шлунка. Таким чином шлунок розділяється на 2 частини, де верхня частина шлунка над бандажем – резервуар об'ємом 15-20 мл і виконує основну функцію.

Гідралічна система бандажа з'єднана за допомогою трубки з портом (пристрій, через яке вводиться рідина в бандаж), що розташовується в підшкірно-жировій клітковині на передній черевній стінці. Після встановлення бандажа

протягом 2 місяців його не чіпають, щоб він остаточно фіксувався в тканинах, у цей час пацієнти не худнуть. Через 2 місяці після установки виконується перше регулювання – у систему вводиться рідина. Обсяг рідини, що вводиться, контролює хірург спільно з пацієнтом, орієнтуючись на його самопочуття (під час регулювання пацієнт пробує пити воду). Завдяки зменшенню місткості шлунка після регулювання обсяги споживаної їжі значно зменшуються, внаслідок чого і відбувається зниження ваги.

Однак, натепер число встановлюваних бандажів у світі стрімко падає. Простота установки, відносна безпека цієї операції довгий час дозволяли їй утримувати лідерство в структурі втручань. Ще кілька років тому це була одна з найпоширеніших бариатричних процедур у світі, проте, по мірі накопичення результатів віддалених спостережень число операцій стало зменшуватися [144].

За даними кількох джерел у середньому одному хворому потрібно від 1 до 10 регулювань бандажа, хоча зустрічаються екзотичні випадки, коли пацієнтам було потрібно більше 20 регулювань. Варто звернути увагу, що не кожен візит і звернення в клініку з приводу бандажа призводять до його регулювання, зазвичай це цифра в 1,5-2 рази більше. Тобто пацієнт повинен приблизно 10-12 раз відвідати клініку або доктора після операції, щоб провести в середньому 6 регулювань [144].

Вважається, що вагітність і деякі захворювання є прямим показанням до «розпускання» бандажа. Знання про необхідність регулювань утримало багатьох пацієнтів від установки бандажа, оскільки їм було незручно стільки раз здійснювати перельоти і переїзди.

#### *Шлунковий анастомоз (обхідний анастомоз шлунка за Ру)*

Обхідний анастомоз шлунка за Ру (ОАЖР; англ. Roux-en-Y gastric bypass) – хірургічна операція, яка зменшує обсяг шлунка і розділяє тонку кишку на дві ділянки, що йдуть паралельно [144].

У результаті операції значно зменшується обсяг шлунка, обсяг всмоктуємих поживних речовин, що призводить до зменшення ваги пацієнта. Це втручання є однією з основних операцій бариатричної хірургії.

На першому етапі в ході операції за допомогою скоб у шлунку створюється невеликий малий шлунок. Іншу, більшу частину шлунка, потім відділяють від малого шлунка, але не видаляють. На другому етапі операції тонка кишка, там, де до першого її відділу – дванадцятипалої кишки примикає другий відділ тонкої кишки – худа кишка, розділяється на дві частини. Худа кишка піднімається і приєднується до заново створеного малого шлунка. Дванадцятипала кишка після цього приєднується до нової кишкової гілки, надаючи кишківнику форму літери Y. За рахунок обходу дванадцятипалої кишки значно зменшується обсяг всмоктування поживних речовин, що призводить до істотного зниження ваги хворого.

Операція обхідного анастомозу шлунка за Ру призводить до втрати 56,7-66,5% зайвої ваги в перші 24 місяці після операції [145].

Ускладнення після операції обхідного анастомозу за Ру. Операція може викликати ускладнення, такі як нудота, блювання і болі в животі. Шлунково-кишкова кровотеча розвивається частіше після обхідного анастомозу за Ру. За американськими даними, у 1,9% випадків розвивається шлунково-кишкова кровотеча. Вона може виникнути в різних місцях, у тому числі, у малому шлунку, анастомозах, неоперованих ділянках тонкої кишки або обхідній тонкій кишці. У приблизно 20% пацієнтів, в яких була зроблена операція обхідного анастомозу за Ру, з'являються виразки на гастроєюнальному анастомозі – найбільш часто в перші 3 місяці після операції, але можливо і в будь-який інший час [145].

Післяопераційні виразки анастомозів лікуються інгібіторами протонної помпи. Жовчний рефлюкс лікується за допомогою гіполіпідемічних препаратів (холестирамін та інші). Пацієнти повинні припинити, якщо можливо, прийом нестероїдних протизапальних препаратів або поєднувати їх і з застосуванням інгібіторів протонної помпи.

Одним із найбільш серйозних ускладнень після операції є набір ваги. Близько 20% пацієнтів не втрачають 50% своєї надмірної ваги протягом року після операції. Крім того, 30% пацієнтів набирають вагу назад за 2 роки після операції, і 63,6% – протягом 4 років [145].

*Біліокишковий анастомоз (біліопанкреатичне шунтування)*

Операція біліопанкреатичного шунтування (БПШ) застосовується для лікування важких форм ожиріння з 1976 року. БПШ відноситься до комбінованих операцій і поєднує в собі рестриктивний компонент, тобто зменшення обсягу шлунка, і шунтуючий компонент, іншими словами, реконструкцію тонкої кишки, спрямовану на зменшення всмоктування компонентів їжі. Зменшення обсягу шлунка до 60-120 мл досягається шляхом видалення досить значної його частини. При цьому шлунок набуває форми вузької трубки зі збереженням м'язів – сфінктерів кардії (вхідного відділу) і воротаря (вихідного відділу). У результаті зменшується кількість споживаної їжі і виникає швидке насичення по мірі наповнення зменшеного в обсязі шлунка. За рахунок реконструкції кишківника довжина ділянки тонкої кишки, який бере участь у травленні, зменшується до 250 см. Жовч і сік підшлункової залози при цьому відводяться в кінцеву частину тонкої кишки, що сприяє зменшенню кількості розщеплююмого і засвоюемого харчового жиру. Швидке надходження їжі зі зменшеного шлунка в клубову кишку також сприяє виникненню досить раннього і стійкого насичення під час їжі. Як правило, операція передбачає також видалення жовчного міхура і червоподібного відростка. Видалення жовчного міхура доцільно у зв'язку з високою ймовірністю утворення в ньому каменів у зв'язку зі зниженням маси тіла і є заходом профілактики загострення холециститу і панкреатиту.

У сучасному світі виконують дві модифікації: операція Scopinaro і операція Hess-Maurceau. Відмінність між ними полягає в різній модифікації резекції шлунка і співвідношення між шунтованими петлями тонкої кишки. Операція БПШ є на сьогоднішній день найбільш складною, але в той же час і найбільш ефективною для лікування морбідного ожиріння, про що свідчить і багаторічний досвід її застосування за кордоном [146].

Перевагами даної операції є:

1. Значне і стійке в довгостроковій перспективі зниження маси тіла. У середньому очікуване зниження маси тіла становить 65-75% від вихідного надлишку маси тіла. У багатьох пацієнтів вдається досягти ідеальних показників маси тіла.

2. Ефективна лікувальна дія при ЦД 2 типу. Найімовірніше, вже незабаром після операції пацієнт не потребуватиме жодних цукрознижувальних препаратів.
3. Значне зниження холестерину при його початково високій концентрації в крові. Суттєве зменшення гіперхолестеринемії поряд із нормалізацією глюкози в крові є важливим заходом щодо попередження розвитку серцево-судинних захворювань.
4. Суттєвий позитивний ефект на перебіг інших захворювань, що залежать від надлишкової маси тіла (артеріальної гіпертензії, дихальної недостатності, захворювань опорно-рухового апарату, периферичних вен, дисфункції яєчників та ін.).

Протягом першого тижня після операції їжа повинна бути тільки в рідкому виді (вода, соки, бульйони, кефір, кисіль і т.д.). Добова кількість рідини, дозволеної до вживання, узгоджується з лікарем. Протягом другого тижня дозволяється прийом їжі у вигляді рідкого пюре (протерті фрукти, супи, рідка каша, дитяче харчування і т.д.). Харчуватися необхідно повільно, і при появі відчуття наповненого шлунка зупинитися. Починаючи з третього тижня після операції можливий поступовий перехід на звичайне харчування за умови прийому їжі в досить повільному темпі і її ретельного пережовування.

Період зниження маси тіла після БПШ становить зазвичай від 16 до 18 місяців. Незначне відновлення маси тіла (у межах 3-5 кг) після цього може спостерігатися, але збільшення ваги не досягає значного ступеня. Повторних операцій у зв'язку з відновленням надлишкової маси тіла при БПШ виконувати не доводиться.

Значна більшість пацієнтів переносять операцію добре, однак, як і при будь-якій іншій операції, у ході лікування можливі побічні ефекти й ускладнення. Це запальні ускладнення в зоні операції, кровотеча, утворення тромбів в судинах, розвиток легеневих ускладнень (пневмонії, ателектазів). У ході самої операції можливе виникнення кровотечі з капсули селезінки, і при неможливості його зупинки іншими способами може знадобитися видалення селезінки. Оскільки в ході операції зшиваються органи травного тракту, є невелика ймовірність ускладнень з боку внутрішніх швів (неспроможність швів), а також швів черевної

стінки. У деяких ситуаціях виникнення подібних ускладнень може потребувати хірургічної ревізії під загальним наркозом.

У віддалені терміни після БПШ можливі наступні побічні дії та ускладнення:

1. Розвиток виразки в зоні, розташованій нижче виходу зі шлунка. Ймовірність утворення виразки становить близько 3%, причому вона вища в пацієнтів, що палять.
2. Невелика можливість (3-7%) недостатнього споживання білків. Це може викликати загальну слабкість, короткочасне випадіння волосся. У деяких випадках можлива повторна госпіталізація для проведення парентерального (внутрішньовенного) харчування. Норма споживання білків після цієї операції складає 90 г на добу.

Побічні ефекти, викликані недостатнім надходженням деяких інших поживних речовин (мінералів, вітамінів). Це може спостерігатися в тих випадках, коли пацієнт відмовляється приймати необхідні харчові добавки. Після операції БПШ необхідно систематично протягом усього життя приймати мінеральні та вітамінні добавки:

1. Полівітаміни, що включають також макро- і мікроелементи.
2. Полівітамінні препарати, що містять жиророзчинні вітаміни (А, D, Е, К).
3. Препарати кальцію в добовій дозі 1500-2000 мг. Незастосування кальцій-утримуючих препаратів збільшує ризик розвитку остеопорозу.
4. Для жінок зі збереженою менструальною функцією рекомендується прийом препаратів заліза у вигляді сульфату заліза в добовій дозі 325 мг.
5. За рекомендацією хірурга протягом 1-3 місяців після БПШ може знадобитися прийом інгібітора протонної помпи по 1 капсулі на добу для попередження розвитку виразки.

Діарея (3-4 рази, а іноді більше разів на день) може спостерігатися особливо в перші 3 місяці після операції. Зменшенню частоти діареї сприятиме зменшення споживання їжі, що містить жир. До досить частих побічних ефектів відноситься

метеоризм. Найчастіше це спостерігається в осіб, схильних до вживання солодкої їжі, картоплі, молока, овочів.

У період інтенсивного зниження маси тіла (протягом 18-24 місяців після операції) вагітність протипоказана. У подальшому вагітність можлива, але необхідна консультація і спостереження з боку фахівця. Із самого початку вагітності необхідний щоденний прийом фолієвої кислоти в дозі 400 мг на добу.

Після операції БПШ необхідно регулярне спостереження з боку фахівця-хірурга. Спостереження здійснюється: 1 раз кожні 3 місяці протягом першого року, 1 раз на півроку протягом другого року. Надалі спостереження проводиться щорічно відповідно до дати проведеної операції. У ці ж терміни необхідний лабораторний контроль. Обсяг необхідних лабораторних досліджень включає: загальний аналіз крові, дослідження крові на глюкозу, сечовину, креатинін, білірубін, загальний білок, альбумін, кальцій, залізо, АСТ, АЛТ, лужну фосфатазу, ліпідограмма [146].

Громадська організація «Асоціація бариатричної хірургії» створена на базі Національного інституту хірургії і трансплантології 23 січня 2001 року (Інститут клінічної та експериментальної хірургії) з метою сприяння та поширення методів бариатричної хірургії, максимальної реалізації творчого потенціалу, захист інтересів її членів [147].

У стінах інституту вперше в Україні виконані операції бандажування шлунка (80-ті роки), операція біліопанкреатичного шунтування (2000 рік), операція шунтування шлунка (2001 рік).

З 2000 року широко впроваджуються мініінвазивні методи лікування ожиріння. З 2001 року Асоціація бариатричної хірургії є повноправним членом міжнародної федерації хірургії ожиріння (IFSO).

На цей час в Україні доступні наступні бариатричні операції:

- Sleeve рукавна резекція
- Mini gastric bypass
- Шунтування шлунка за Ру
- Гастроплікація

- Бандажування шлунка
- Біліопанкреатичне шунтування
- SADI – «проміжна ланка» між шунтуванням шлунка і біліопанкреатичним шунтуванням.

## **ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ**

Альфа-ліпоєва кислота (АЛК) була відкрита Snell et al. у 1937 році, коли він виявив, що певні бактерії потребують для зростання екстракт картоплі [148]. Пізніше, у 1951 році американський біохімік Lester Reed із групою вчених виділив у кристалічному вигляді з екстракту яловичої печінки дану сполуку, яка отримала назву АЛК, або тіоктова кислота, або 1,2-дитіолан-3-валеріанова кислота, вітамін N (148). Хімічна структура АЛК була розшифрована в 1952 році. Перші повідомлення про терапевтичне застосування АЛК відносяться до 1955 року і належать Colaruasso і Rausch. Автори відзначали позитивний ефект препарату в лікуванні захворювань печінки, печінкової коми, деяких інтоксикацій. У другій половині ХХ століття були синтезовані і всебічно досліджені різні препарати АЛК. З кінця 60-х років АЛК широко застосовувалася при хронічному гепатиті і цирозі печінки.

АЛК являє собою рацемічну суміш R (+) - і S (-) - ізомерів. R (+) - ізомер діє як незамінний кофактор, у той час як S (-) - ізомер перешкоджає його полімеризації для посилення його біодоступності. Саме з R (+) - ізомером і пов'язані основні терапевтичні ефекти АЛК: блокування активних форм кисню, відновлення інших ендогенних антиоксидантів (вітаміну Е, С, глутатіону), хелатування іонів двовалентних металів завдяки наявності у своїй структурі двох тіолових груп, репарація окислених білків, регуляція генної транскрипції, інгібування активації ядерного чинника каппа-В - NF-κB [149, 150, 151].

АЛК знаходиться в різних органах, але в найбільшій кількості – у печінці, нирках і міокарді. У людини вміст АЛК становить близько 50 нг/мл. Екзогенна АЛК надходить в організм в основному з м'ясною їжею.

На всмоктування АЛК у стінці кишківника значно впливає склад раціону харчування. Визначено залежність між кількістю споживаних вуглеводів і кількістю АЛК, що всмокталася. Чим більше вуглеводів у структурі щоденного харчування, тим менше засвоєння жиророзчинних вітамінів, особливо АЛК. Вуглеводи виступають у ролі своєрідної губки, яка «вбирає» активні сполуки і в незмінному вигляді виводить з організму.

АЛК легко всмоктується в кишківнику завдяки наявності жовчі. У крові вона переноситься спеціальними речовинами – хіломікронами. Накопичується АЛК у клітинах печінки, серця і нирок. Продукти розпаду АЛК виводяться нирками або кишківником у незмінному вигляді. Деякі мікроорганізми, що інфікують кишківник людини, здатні утворювати незначну кількість АЛК.

АЛК зустрічається практично в усіх продуктах харчування. Найбільший вміст АЛК в яловичому м'ясі (особливо, у печінці), молоці, рисі і капусті, зелені. У менших кількостях присутня АЛК в дріжджах, овочах (крім капусти), бобах, фруктах.

Добова потреба в АЛК за різними джерелами складає від 0,5 до 30 мг. Дітям у середньому потрібно приймати 13-25 мг АЛК щодня. Добова потреба в АЛК у вагітних і годуючих жінок збільшується до 75 мг [152].

Фізіологічна дія АЛК різноманітна, що, у першу чергу, пов'язано з її центральною роллю в дегідрогеназних комплексах, що прямо або опосередковано впливають на багато сторін обміну речовин.

АЛК має велике значення в процесах енергогенезу в організмі, оскільки є кофактором окисного декарбоксилювання альфа-кетокислот (піровиноградної, альфа-кетоглутарової і розгалужених альфа-кетокислот), яке відбувається в матриксі мітохондрій.

АЛК є коферментом, входить до складу ферментів групи кокарбоксилази, бере участь в окислювальному декарбоксилюванні альфа-кетокислот, регулює процес утворення енергії в клітині і є незамінним компонентом реакцій вуглеводного і ліпідного обміну, метаболізму холестерину.

АЛК грає роль коензиму у ферментному комплексі піруватдегідрогенази, активує піруватдегідрогеназу і пригнічує піруваткарбоксилазу, полегшує перетворення молочної кислоти в піровиноградну з подальшим її окислювальним декарбоксилюванням, сприяє ліквідації метаболічного ацидозу.

АЛК має позитивну ліпотропну дію, прискорює окислення жирних кислот. АЛК полегшує перенесення ацетату і жирних кислот із цитозолу до матриксу мітохондрій для подальшого окислення, підвищує утворення коензиму Q.

АЛК сприяє відновленню чутливості інсулінових рецепторів. Окислювальний стрес у хворих на ЦД знижує швидкість трансмембранного перенесення глюкози. АЛК підвищує швидкість трансмембранного перенесення глюкози до рівня 88% від нормальних значень [153]. Крім того, АЛК підсилює сигнальний ефект інсуліну на трансмембранний транспорт глюкози: сприяє експресії транспортерів глюкози ГЛЮТ-1 і ГЛЮТ-4. АЛК широко використовується в клінічній практиці для лікування хворих на ЦД, знижує глікозилювання білків і, таким чином, сприяє профілактиці судинних ускладнень ЦД.

АЛК оберігає клітини від енергетичного «голоду», забезпечуючи, як і інсулін, засвоєння глюкози клітинами. Безпосередньо бере участь у забезпеченні енергією мозку і скелетних м'язів. Широко використовується АЛК в європейській медицині при лікуванні ЦД і для зменшення дозувань інсуліну [154].

Лікування АЛК в дозі 600 мг 2 рази на день протягом 4 тижнів хворих на ЦД 2 типу з нормальною або підвищеною масою тіла викликає достовірне зниження рівня молочної кислоти в сироватці крові після навантаження глюкозою внаслідок підвищення ефективності засвоєння глюкози.

Призначення хворим ЦД препаратів АЛК зменшує ступінь вираженості підвищення вмісту лактату і пірувату в сироватці крові, що розвивається на тлі гіперглікемічних станів.

АЛК є потужним природним антиоксидантом, вона «інактивує» всі відомі вільні радикали (зокрема, пероксид водню, синглетний кисень, гіпохлорну кислоту і т.д.). АЛК є ідеальним антиоксидантом, оскільки вона діє як водо-, так і

жиророзчинне з'єднання, на клітинній мембрані і в цитоплазмі. АЛК є високоактивним антиоксидантом – антиоксидантний ефект АЛК обумовлений наявністю в її молекулі двох тіолових груп і здатністю пов'язувати молекули радикалів і вільне тканинне залізо, запобігаючи його участі в перекисному окисленні ліпідів (ПОЛ) [153, 155, 156].

АЛК, будучи жиророзчинною сполукою, найкраще взаємодіє з жироподібними речовинами – із вітамінами Е, F, D. АЛК також захищає від окислення і аскорбінову кислоту, сприяючи більш тривалому збереженню вітаміну С в організмі.

АЛК ще називають «універсальним антиоксидантом» – АЛК не тільки має власний антиоксидантний потенціал, але й забезпечує підтримку роботи інших антиоксидантних систем в організмі, особливо системи гутатіона і убихінона. АЛК в організмі утворює динамічну окислювально-відновну систему, яка бере участь у перенесенні ацильних груп у складі багатокomпонентних ферментних систем. При хімічному відновленні АЛК утворюється дигідроліпоєва кислота. Система альфа-ліпоєва кислота/дигідроліпоєва кислота має низький редокс-потенціал і здатна переводити в активну форму інші антиоксидантні захисні системи, такі, як глутатіонова, цистеїнова і вітамінна [157].

Антиокислювальний потенціал АЛК сприяє більш ефективній репарації молекул ДНК після пошкодження внаслідок «окислювального стресу». В експерименті введення АЛК у культуру клітин, що піддаються токсичному впливу туморнекротичного чинника, запобігає пошкодженню мітохондрій, активацію серинових протеаз, вивільнення цитохрому С і загибелі клітин за допомогою відновлення запасів глутатіону [158].

АЛК відноситься до розряду адаптогенів, дозволяє зменшувати системні прояви стресу, зумовлені активацією процесів ПОЛ.

АЛК має гепатопротекторну дію, сприяє накопиченню глікогену в гепатоцитах.

АЛК здійснює детоксикацію, виконує роль антидоту при отруєнні солями ртуті, свинцем, високими дозами антибіотиків. Механізм цього ефекту полягає у

відновленні внутрішньоклітинного запасу тіолів шляхом збільшення пулу відновленого глутатіону [159].

АЛК пригнічує синтез гепатоцитами оксиду азоту (NO) в умовах токсичних та інфекційних уражень печінки, тоді як інші антиоксиданти, які мають тіолові групи (глутатіон, N-ацетилцистеїн), посилюють утворення оксиду азоту. Потрійний антиоксидантний комплекс (АЛК, селен, силімарин) – ефективний метод лікування вірусного гепатиту С: пригнічує запально-некротичну реакцію, гальмує розвиток фіброзу, знижує ризик злоякісної трансформації гепатоцитів [160].

Позитивна ліпотропна дія АЛК базується на активації утворення коензиму А з подальшим полегшенням перенесення ацетату і жирних кислот із цитозолу в матрикс мітохондрій і їх окисленням. Це супроводжується зменшенням вираженості жирової дистрофії гепатоцитів, активізацією метаболічної функції печінки і жовчовиділення, зниженням синтезу холестерину і зниженням вмісту ліпідів в плазмі крові [161].

АЛК широко застосовується в гастроентерології для лікування захворювань печінки: неалкогольний стеатогепатит, вірусний гепатит, цироз печінки. АЛК нормалізує обмінні процеси і відновлює окислювально-відновну рівновагу в клітинах печінки, і цим знижує шкідливу дію токсичних речовин на печінку.

Основними біологічними властивостями АЛК, які зумовлюють її застосування в гепатології є:

- Декарбоксилювання  $\alpha$ -кетокислот (енергозабезпечення клітини і профілактика розвитку кетоацидозу);
- Зниження концентрації жирних кислот, загального холестерину і його ефірів у плазмі й гепатоцитах;
- Підвищення окислення жирних кислот і ацетату (попередження розвитку стеатозу гепатоцитів);
- Антиоксидантний ефект (зв'язування вільних радикалів, вільного тканинного заліза, відновлення глутатіону);

- Пригнічення синтезу оксиду азоту гепатоцитами (профілактика та блокування реологічних розладів і судинних порушень);
- Радіопротективна дія;
- Підвищення вмісту детоксикуючих субстанцій у гепатоциті (глутатіон, цистеїн та ін.);
- Відновлення структур та функцій мембран гепатоцитів;
- Збільшення вмісту глікогену в гепатоцитах;
- Протизапальний ефект (зниження продукції прозапальних цитокінів)
- Антифібротичний ефект;
- Жовчогінний ефект.

З кінця 60-х р. АЛК широко застосовувалася при хронічному гепатиті і цирозі печінки (А.С. Логінов, С.Д. Подимова). У більшості спостережень помітно поліпшувався загальний стан, зникали явища інтоксикації, біль у правому підребер'ї, з'являлася бадьорість, зменшувалися розміри печінки. При функціональному дослідженні відзначено зниження рівня білірубіну, холестерину сироватки крові.

АЛК кілька десятиліть застосовується при хронічних захворюваннях печінки як препарат, що володіє гепатопротекторним ефектом, помітно поліпшує її функціональний стан.

Основні компоненти гепатоцелюлярних ліпідів представлені тригліцеридами, субстратами для синтезу яких є жирні кислоти і гліцерофосфат. Жирні кислоти надходять у гепатоцит із кількох джерел. Коротко- і середньоланцюгові жирні кислоти, які утворюються з харчового жиру і в результаті ліполізу жирової тканини доставляються в гепатоцит у пов'язаній з альбумінами формі, а довголанцюгові – у складі хіломікронів [162].

Печінкова клітина здатна і самостійно синтезувати жирні кислоти з ацетилкоензиму А, особливо при надлишку останнього. Джерелами гліцерофосфату в гепатоциті є: а) гліцерин, що утворюється при гідролізі ліпідів; б) глюкоза, яка в ході гліколізу перетворюється у фосфатидну кислоту, що запускає реакції синтезу тригліцеридів. Таким чином, продукція тригліцеридів у

гепатоциті знаходиться в прямій залежності від вмісту в ньому жирних кислот, ацетилкоензиму А і глюкози.

Транспорт тригліцеридів із клітки здійснюється в стані ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Кон'югація тригліцеридів з апопротеїнами відбувається на поверхневих мембранах ендоплазматичного ретикулуму за участю ряду ферментів. ЛПДНЩ, що секретувалися з гепатоциту, під впливом ліпопротеїдної ліпази крові розщеплюються до ліпопротеїдів низької щільності і жирних кислот.

Печінка є центральним органом, що забезпечує нормальний перебіг метаболічних процесів в організмі. Широко відомий класичний експеримент: після тотальної гепатектомії собаки швидко гинули від гіпоглікемічного шоку. У фізіологічних умовах інсулін, що тільки утворився в підшлунковій залозі, по системі портальних вен надходить у печінку, де 50% від його загальної кількості зв'язується гепатоцитами і використовується ними [163].

Печінка поряд зі скелетними м'язами і жировою клітковиною, є основним споживачем інсуліну. Інсулін необхідний для реалізації численних анаболічних процесів у печінці. У системі «інсулін – печінка» існує і зворотний зв'язок: печінка бере участь у регуляції активності інсуліну, що має велике значення в патогенезі ЦД.

Печінка відіграє ключову роль в обміні вуглеводів. У ній відбувається основний процес, що забезпечує гомеостаз глюкози - синтез і розпад ендогенного полімеру глюкози – глікогену. Печінка забезпечує основні процеси глюконеогенезу (вироблення глюкози з амінокислот і молочної кислоти), включення найважливіших моносахаридів (галактози, фруктози) до метаболічних циклів. При некомпенсованому ЦД спостерігається парадоксальне неконтрольоване збільшення продукції ендогенної глюкози печінкою: на тлі дефіциту інсуліну, незважаючи на значну гіперглікемію, у печінці відбувається активація процесів глікогенолізу і глюконеогенезу. Причиною цього феномена може бути зменшення оптимальних значень співвідношення інсулін/глюкагон і стимулюючу дію надлишку вільних жирних кислот на глюконеогенез [164].

Оскільки не цілком з'ясованим залишається питання патогенезу уражень гепатобіліарної системи при ЦД 1 типу, відкритими є і питання терапії та профілактики цих патологічних процесів. Гепатологи застосовують для лікування жирової дистрофії печінки препарати есенціальних фосфоліпідів, препарати урсодезоксихолевої кислоти. Обов'язковим компонентом терапії жирової дистрофії печінки є гепатопротектори і антиоксиданти.

Незважаючи на різні етіологічні фактори при НАЖХП, печінкова клітина «відповідає» на вражаючі чинники однотипно. Спочатку це дрібно краплинний стеатоз або жирова дегенерація гепатоцитів, потім запальна інфільтрація і фіброз. При розриві мембран гепатоцитів відбувається злиття кількох жирових крапель з утворенням жирових кіст. Надалі спостерігаються некрози гепатоцитів і запально-клітинна інфільтрація, як у портальних трактах, так і в часточках; перисинусоїдальний фіброз. Ліпоєва кислота бере участь у процесах окислення жирних кислот у мітохондріях, що, крім енергозабезпечення клітини, зменшує вміст у ній субстратів для синтезу тригліцеридів і, тим самим, попереджає розвиток жирової дистрофії печінки [165].

Метою нашого дослідження було визначення ефективності препарату АЛК (Діаліпон®, Фармак) в лікуванні неалкогольного стеатозу печінки (НАСГ) у хворих на ЦД 1 типу і з'ясування впливу препарату на показники метаболізму, клінічний статус і якість життя хворих. До групи обстежених включали хворих на ЦД 1 типу з НАСГ молодого і середнього віку (відповідно до класифікації ВООЗ), що перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Харкова. Обстежені хворі не мали супутніх нефропатій, ожиріння і алкоголізму. Усього було обстежено 64 хворих на ЦД 1 типу і 18 здорових осіб.

Хворі на ЦД 1 типу із НАСГ були розділені на дві репрезентативні групи. Пацієнти групи А отримували загальноприйнятту терапію (інтенсивна інсулінотерапія з використанням високоочищених напівсинтетичних інсулінів, дієтотерапія з підрахунком хлібних одиниць, дезагреганти, ангіопротектори). Пацієнти групи В, крім зазначених препаратів, додатково отримували препарат

АЛК (Діаліпон®, Фармак) по 600 мг на 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно крапельно щоденно протягом 20 днів.

Комплекс обстежень включав ехосонографії печінки і жовчного міхура, багатомоментне дуоденальне зондування з біохімічним дослідженням жовчі, біохімічні дослідження сироватки крові, імунологічні тести (IgA, IgM, IgG, CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD22 +), цитокіни (інтерлейкін-1 $\beta$  і туморнекротичний фактор- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )). Для визначення інтегрального показника «якість життя» проводили анкетування хворих із використанням SF-36 з подальшим підрахунком балів. Усі параметри досліджувалися в динаміці лікування протягом 20 діб.

При аналізі клінічних показників було виявлено, що в пацієнтів групи А по завершенні лікування зберігалися залишкові явища: ознаки больового і диспепсичного синдрому, збільшення розмірів печінки. У деяких пацієнтів групи А також не вдалося досягти оптимальної компенсації метаболічних порушень: зберігалися випадки неспровокованих гіпоглікемій і епізоди кетоацидозу, незмінною залишалася питома потреба в інсуліні.

Лікування із застосуванням АЛК викликає більш виражений клінічний ефект: повністю усуваються ознаки больового, диспепсичного та астеничного синдрому, нормалізуються розміри печінки і її ультразвукова структура. Слід зазначити позитивний вплив гепатотропного лікування на перебіг ЦД 1 типу: у хворих підгрупи В вдалося ліквідувати часті неспровоковані гіпоглікемії і епізоди кетоацидозу, зменшилася питома потреба в інсуліні й амплітуда добових коливань рівня глюкози крові. Достовірно підвищувався показник «якості життя».

Показники вуглеводного балансу у хворих підгрупи В були краще, ніж у підгрупі А: зменшувалася амплітуда добових коливань рівня глікемії, знижувався рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c. АЛК має виражену ліпотропну дію: рівень холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів у підгрупі В після закінчення лікування був нижче, ніж у підгрупі А. Запропонований варіант лікування НАСГ ефективно впливав на показники ПОЛ – знижувався рівень малонового діальдегіду, збільшувалася активність ферментів з антиоксидантними властивостями: каталази і церулоплазміну.

АЛК сприяє поліпшенню показників білкового балансу в пацієнтів підгрупи В: спостерігалось підвищення рівня альбумінів крові, усувалися ознаки коагулопатії, нормалізувалися показники протромбінового індексу і фібриногену плазми, поліпшувалися показники імунного статусу і цитокинового балансу.

АЛК зменшує вираженість придбанної ІР у пацієнтів із ЦД 1 типу і усуває гіперкортизолемію, що свідчить про усунення стресових метаболічних порушень (гіперглікемії, гіперліпопероксидації) [164].

Було показано, що АЛК знижує накопичення ліпідів у скелетних м'язах шляхом активації аденозинмонофосфат протеїнкінази (АМРК). К.Г. Park і співавт. [166] виявили, що АЛК зменшує стеатоз печінки і експресію регуляторно зв'язуючого стерол протеїну-1с (SREBP-1c). АЛК підвищує фосфорилування АМРК у печінці і культурі печінкових клітин, інгібує ДНК-пов'язану активність і транскрипційну активність протеїну 1 і печінкового X-рецептора [167, 168].

Важливою ланкою формування метаболічного синдрому є порушення функціональної активності рецепторів  $\alpha$  і  $\gamma$  PPAR $\alpha/\gamma$  (Peroxisome Proliferator Activated Reseptor), які активуються проліфератором пероксисом. Фізіологічна роль цих рецепторів полягає у визначенні нормальної чутливості тканин до інсуліну. Найбільше число рецепторів PPAR $\gamma$  відзначається в жировій тканині, в меншій мірі вони присутні в кишківнику, макрофагах. Рецептори PPAR $\alpha$  зосереджені переважно в печінці і м'язах.

АЛК активує рецептори PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$  [169], що супроводжується зниженням ІР завдяки участі цілого ряду механізмів, найважливішими з яких є:

- підвищення окислення вільних жирних кислот у печінці, що призводить до зниження їх вмісту в кров'яному руслі, а також зменшення вмісту тригліцеридів і ліпопротеїнів дуже низької щільності;
- формування адипоцитів малих розмірів, у яких здатність до накопичення вільних жирних кислот перевищує можливості великих жирових клітин;
- зниження вмісту вільних жирних кислот в кров'яному руслі шляхом активації їх захоплення і утилізації в адипоцитах;

- пригнічення ектопії жиру в безжирову тканини і органи: м'язи, серце, печінку, підшлункову залозу та ін.;
- підвищення рівня адипонектину, що володіє протидіабетичними і антиатерогенними ефектами;
- зниження вмісту макрофагів у жировій тканині;
- активація транспортерів глюкози GLUT-4.

АЛК є подвійним агоністом рецепторів PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$  і здатна активувати гени-мішені цих рецепторів, а також індукувати диференціацію і дозрівання клітин-попередників преадипоцитів.

Тривале годування мишей багатою вуглеводами їжею призводить до розвитку в них дисліпідемії, ІР, гіперінсулінемії і АГ. Ці зміни пов'язані зі зменшенням експресії рецепторів PPAR $\gamma$  у гладенькій мускулатурі аорти і міокарді. Застосування АЛК відновлює експресію PPAR $\gamma$  в зазначених органах, а також перешкоджає виникненню АГ, ІР і надмірному утворенню вільних радикалів [169].

Одним із пускових механізмів в ініціації та розвитку ІР при МС є окислювальний стрес, який розвивається як наслідок порушення балансу між прооксидантами і системою антиоксидантного захисту, що включає в себе ряд ферментів (супероксиддисмутаза, каталаза та ін.), Білки (феритин, трансферин, альбумін і ін.), низькомолекулярні антиоксиданти (вітамін Е, убіхінол, каротиноїди, вітамін С та ін.).

Ожиріння, гіперглікемія та дисліпідемія сприяють зниженню активності антиоксидантної системи з подальшим надмірним утворенням вільних радикалів (молекулярний кисень, перекис водню і гідроксильний радикал). У ліпідному шарі клітинних мембран вільні радикали ініціюють реакції ланцюгового перекисного окислення ліпідів, що призводить до порушення цілісності мембран і загибелі клітини. Під дією вільних радикалів відбувається активація специфічних прозапальних кіназ, що порушують фосфорилування субстрату інсулінового рецептора-1, що блокує проведення сигналів інсуліну.

Як наслідок надмірного накопичення ліпідів у «худих» тканинах, класичними проявами МС є НАСГ, кардіоміопатія, стеатоз острівцевих клітин підшлункової залози, гломерулосклероз. Накопичення ліпідів у міокарді при метаболічному синдромі призводить до апоптозу кардіоміоцитів. У мишей із кардіоміодистрофією, обумовленій надлишковим накопиченням тригліцеридів у серцевому м'язі, на тлі застосування АЛК відзначено зниження вмісту ліпідів у міокарді і відновлення серцевої функції. Крім того, під впливом АЛК спостерігалось зниження тригліцеридів плазми, збільшення активності кофактора PPAR $\gamma$  PGC-1 $\alpha$  в серці [169].

Проблема терапії метаболічного синдрому полягає в пошуку оптимального препарату патогенетичної дії, який не тільки справлявся би з периферійними порушеннями (ліпотоксичність, метаболізм глюкози і вільних жирних кислот), а й впливав на центральну ланку метаболічного синдрому – гіпоталамус. Активно вивчається використання АЛК як препарату, який може використовуватися як для пригнічення апетиту, так і для зменшення вісцерального ожиріння.

АЛК покращує вуглеводний обмін за рахунок модуляції активності АМПК - ферменту, що є найважливішим енергетичним сенсором клітин організму. Підвищення активності 5'АМФ-активууючої протеїнкінази (АМПК) під впливом АЛК у периферичних тканинах призводить до посилення утилізації глюкози в м'язах і пригнічення її продукції в печінці. На рівні гіпоталамуса АЛК блокує активність АМПК, що супроводжується зниженням маси тіла в експериментальних тварин. Крім того, АЛК сприяє посиленню термогенеза, що веде до зменшення кількості жирової тканини [170].

Механізм дії АЛК багатогранний і включає в себе активацію рецепторів PPAR $\alpha/\gamma$ , що веде до зниження ліпотоксичності тканин і поліпшення ліпідного профілю.

АЛК, на відміну від більшості інших препаратів для зниження маси тіла, надає комплексний позитивний вплив на симптоми метаболічного синдрому як на центральному (гіпоталамус), так і на периферійному (жирова тканина, м'язи, печінка, нирки і т.д.) рівнях [153].

Будучи «пасткою вільних радикалів», АЛК захищає всі органи і тканини від окисного стресу. Як важливий напрям терапії метаболічного синдрому можна розглядати застосування препаратів з антиоксидантною активністю, виправдано з точки зору його. В основі адекватного і раціонального застосування препаратів АЛК для лікування метаболічного синдрому лежать результати численних закордонних досліджень (ATADIN, ORPIP, NATHAN, DECAN, SYDNEY). Таким чином, застосування АЛК у пацієнтів із МС патогенетично обґрунтовано, АЛК призначається перорально за 30 хв. до їжі в дозі 300 мг 2 рази на добу, тривалість курсового лікування визначається індивідуально.

Наприкінці, можна сказати, що аналіз літератури та власний клінічний досвід свідчать про величезний потенціал застосування АЛК у діабетології та гепатології при добрій переносимості й плеїотропній дії даного препарату.

*Тестові запитання для самоперевірки*

**1. Що з нижче наведеного найбільш характеризує поняття «множинні чинники» згідно теорії «множинних ударів»?**

- A. Перекисне окислення ліпідів.
- B. Інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, пригнічення ліполізу в печінці.
- C. Окисне пошкодження, дисрегуляція апоптозу гепатоцитів, активація профіброгенного трансформуючого фактора росту  $\beta$ .
- D. Інсулінорезистентність, підвищення ліполізу вісцерального жиру з вивільненням величезної кількості вільних жирних кислот.

**2. Які люди відносяться до групи «TOFI»?**

- A. Люди з підвищеним індексом маси тіла.
- B. Люди з підвищеним індексом маси тіла та нормальною кількістю вісцерального жиру.
- C. Люди із зниженою масою тіла.
- D. Люди з нормальним або зниженим індексом маси тіла та підвищеною кількістю вісцерального жиру.

**3. Які ускладнення можуть розвинутиися при гострій жировій печінці вагітних?**

- A. Цироз печінки.
- B. Гостра печінково-ниркова недостатність, ДВЗ-синдром.
- C. Серцева недостатність.
- D. Спазм сфінктера Одді.

**4. Який показник використовується для діагностики інсулінорезистентності?**

- A. Індекс НОМА.
- B. Імунореактивний інсулін.
- C. Глюкоза крові натще.
- D. Глюкоза крові через 2 години після вживання 75 г глюкози.

**5. Яка стадія фіброзу печінки діагностується в пацієнта при еластичності печінки 12,3 кПа за даними еластографії?**

- A. F0
- B. F1
- C. F2

Д. F3

**6. При якій кількості жиру в печінці УЗД-метод характеризується високою точністю?**

А. > 30%

В. > 20%

С. < 40%

Д. < 30%

**7. Що дозволяє встановити діагностична панель «АктіТест»?**

А. Активність некрозапального процесу.

В. Стадію стеатозу печінки.

С. Запальну активність у печінці в людей, що зловживають алкоголем.

Д. Стадію фіброзу.

**8. Застосування системи ФіброТест неможливо при:**

А. Вагітності.

В. Хронічному вірусному гепатиті.

С. Синдромі Жильбера.

Д. У людей похилого віку.

**9. У чому перевага системи ФіброМетр порівняно з системою ФіброТест?**

А. Значно більша економічність.

В. Дозволяє провести кількісну оцінку поширеності ураження тканини.

С. Простота виконання.

Д. Вища достовірність результатів.

**10. Який діагностичний метод є «золотим стандартом» діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки?**

А. Еластографія печінки.

В. Біопсія печінки.

С. Ультразвукове дослідження печінки.

Д. Магнітно-резонансна томографія.

**11. Назвіть адипокін, концентрація якого знижується при метаболічних розладах:**

А. Лептин.

- В. Резистин.
- С. Адипонектин.
- Д. Фактор некрозу пухлин- $\alpha$ .

**12. Що означає термін «алкогольний дринк»?**

- А. Кількість алкоголю, що вживається за день.
- В. 10 грам етанолу.
- С. 50 грам етанолу.
- Д. Кількість алкоголю, що вживається за тиждень.

**13. Який із наведених препаратів є інсуліносенситайзером?**

- А. Глібенкламід.
- В. Метформін.
- С. Акарбоза.
- Д. Репаглінід.

**14. Які властивості дії має альфа-ліпоева кислота?**

- А. Антиоксидантний ефект.
- В. Жовчогінний ефект.
- С. Радіопротективний ефект.
- Д. Усі вищенаведені.

**15. У чому полягає принцип хірургічної операції «бандажування шлунка»?**

- А. Накладання силіконового кільця на верхній відділ шлунка.
- В. Зменшення обсягу шлунка з розділенням тонкої кишки на 2 ділянки.
- С. Накладання силіконового кільця на верхній відділ шлунка та резекція тонкої кишки.
- Д. Зменшення обсягу шлунка з реконструкцією тонкої кишки.

***Ситуаційне завдання***

Пацієнтка 66 років, пред'являє скарги на ниючі болі у верхньому квадранті живота, правому підребер'ї, нудоту, слабкість, головний біль.

Дані анамнезу. Вищевказані скарги турбують протягом 3-4 місяців. Підвищення артеріального тиску протягом 1 року максимум до 170/100 мм.рт.ст.

Дані об'єктивного обстеження. Зріст – 160 см, вага – 90 кг. Шкірні покриви бліді, сухі, без висипу. Склери іктеричні. Язик вологий, обкладений біло-жовтим нальотом. АТ – 160/100 мм.рт.ст. ЧСС – 67 уд/хв. Тони серця приглушені, ритм правильний, акцент II тону на аорті. Живіт при пальпації м'який, помірно болючий у правому підребер'ї. Окружність талії - 102 см. Розміри печінки за Курловим 14x10x10см. Нижній край печінки закруглений, помірно болючий при пальпації. Селезінка не пальпується.

Дані лабораторних методів дослідження. Клінічний аналіз крові: Ер –  $4,9 \times 10^{12}/л$ , Нв – 140 г/л, Л-7,6x10<sup>9</sup>/л, Е – 1, П – 0, С – 66, ЛФ – 25, М – 8; ШОЕ – 8 мм. Загальний аналіз сечі: білок – негативний, глюкоза – не виявлено. Дослідження плазми крові: глюкоза натще – 4,5 ммоль/л; загальний білірубін – 21 мкмоль/л, ЛФ – 100 Од/л, АЛТ – 220 Од/л, АСТ – Од/л, ГГТП – 95 Од/л, загальний холестерин – 8,1 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ – 1,1 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 5,8 ммоль/л.

Дані інструментальних методів дослідження. УЗД: дифузні зміни в печінці, жовчний міхур без конкрементів, холедох 5 мм, селезінка 23 см<sup>2</sup>. ЕКГ: ритм синусовий, відхилення електричної осі серця вліво; Rv5 + Sv1 = 40 мм. Біопсія печінки: жирова інфільтрація печінки.

Запитання:

1. Запропонуйте додаткові дослідження для верифікації діагнозу.
2. Визначте тактику щодо лікування пацієнта.

### ***Відповіді на тестові завдання***

1. С
2. Д
3. В

- 4. А
- 5. Д
- 6. А
- 7. А
- 8. С
- 9. В
- 10. В
- 11. С
- 12. В
- 13. В
- 14. Д
- 15. А

***Еталон відповіді до ситуаційного завдання***

1. Підрахувати ІМТ (індекс маси тіла). Аналіз крові на маркери HBV, HCV, визначення рівня сироваткового заліза, феритину; ЕхоКГ, добове моніторування АТ, доплерографія брахіоцефальних судин, швидкість клубочкової фільтрації, очне дно.

2. Модифікація образу життя (дієта та фізична активність) для нормалізації ваги; призначення препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, вітаміну Е на тривалий період; призначення антигіпертензивної терапії, статинів.

**Література:**

1. Angulo P. Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2007. – Vol. 25.– P. 883–889.

2. Promrat K. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss in nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D.E. Kleiner, H.M. Niemeier, E. Jackvony et al. // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 121–129.
3. Ratzia V.A. Position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V.A. Ratzia, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto et al. // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 53. – P. 372–384.
4. Guyatt G.H. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, G.E. et al. // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336. – P. 924–926.
5. Consensus report. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Update 2010 (Published in Chinese on *Chinese Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 18. – P. 163–166).
6. Fan J.G. Chan & Chinese Association for the Study of Liver Disease / J.G. Fan, J.D. Jia, Y. M. Li, B.Y. Wang et al. // *Journal of Digestive Diseases*. – 2011. – Vol. 12. – P. 38–44.
7. Browning J.D. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J.D. Browning, L.S. Szczepaniak, Dobbins R et al. // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – P. 1387–95.
8. Vernon G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34. – P. 274–285.
9. Haentjens P. Identifying non-alcoholic fatty liver disease among asymptomatic overweight and obese individuals by clinical and biochemical characteristics / P. Haentjens, D. Massaad, H. Reynaert et al. // *Acta Clin. Belg.* – 2009. – Vol. – 64. – P. 483–93.
10. Machado M. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery / M. Machado, P. Marques-Vidal, H. Cortez-Pinto // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. – 45. – P. 600–606.

11. Харченко Н.В. Неалкогольна жирова хвороба печінки / Н.В. Харченко, О.М. Ліщишина, Г.А. Анохіна // Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2014.
12. Leite N.C. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. N.C. Leite, G.F. Salles, A.L. Araujo et al. // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – P. 113–119.
13. Prashanth M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. M. Prashanth, H.K. Ganesh, M.V. Vima et al. // *J. Assoc. Physicians India.* – 2009. – Vol. 57. – P. 205–210.
14. Assy N. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients / N. Assy, K. Kaita, D. Mymin et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – Vol. 45. – P. 1929–1934.
15. Li H. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China / H. Li, Y.J. Wang, K.Tan et al. // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2009. – Vol. 8(4). – P. 377–82.
16. Frith J. Non-alcoholic fatty liver disease in older people / J. Frith, C.P. Day, E. Henderson, A.D. Burt, J.L. Newton // *Gerontology* – 2009. – Vol. 5(6). – P. 607–13.
17. Ong J.P. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease / J.P. Ong, A. Pitts, Z.M. Younossi // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49. – P. 608–12.
18. Chen Z.W. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. Z.W. Chen, L.Y. Chen, H.L. Dai et al. // *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.* – 2008. – Vol. 9(8). – P. 616–22.
19. Kallwitz E.R. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides / E.R. Kallwitz, M. Kumar, R. Aggarwal. // *Dig Dis Sci.* – 2008. – Vol. 53. – P. 1358–63.
20. Драпкина О.М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О.М. Драпкина, В.И.

- Смирин, В.Т. Ивашкин // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2011. – №19 (28). – С. 1717–1721.
21. Lim S. Fat in liver/muscle correlates more strongly with insulin sensitivity in rats than abdominal fat / S. Lim, K.R. Son, I.C. Song et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2009. – Vol. 17(1). – P. 188–195.
22. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two «hits» [Text] / C.P. Day, O.F.W. James // *Gastroenterol.* – 1988. – Vol. 114. – P. 842–845.
23. Tacer F.K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on Lipoprotein and Lipid Deregulation / F.K. Tacer, D. Rozman // *Journal of Lipids*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–14.
24. Aleffi S. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells / S. Aleffi, I. Petrai, C. Bertolani // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 1339–1348.
25. Tilg H. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis / H. Tilg, A.R. Moschen // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 1836–46.
26. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis / Y. Ilan // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 2609–2618.
27. Федосына Е.А. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени / Е.А. Федосына, М.С. Жаркова, М.В. Маевская // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии*. – 2009. – №6. – С. 73–81.
28. Широбоков В.П. Мікробіом людини та сучасні методи його оздоровлення / В.П. Широбоков, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // *Інфекційні хвороби*. – 2014. – №2. – С. 64–69.
29. Flint H.J. Special issue: the human intestinal microbiota [Text] / H.J. Flint, P.W. O'Toole, F.W. Walker // *Microbiology*. – 2010. – Vol. 156. – P. 3203–3204.

30. Gupta A. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy / A. Gupta, R.K. Dhiman, S. Kumari [et al.] // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 849–855.
31. Кляритская И.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени и синдром избыточного бактериального роста: причинно-следственные отношения / И.Л. Кляритская, Е.В. Семенихина // *Крымский терапевтический журнал.* – 2013. – №1. – С. 89–92.
32. Ткач С.М. Кишечная микробиота в норме и при патологии. Современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза: Монография / С.М. Ткач, К.С. Пучков, А.К. Сизенко. – К., 2014. – С. 55–60.
33. Павлов Ч.С. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении стеатоза печени / Ч.С. Павлов, Ю.О. Шульпекова, В.Б. Золотаревский // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол.* – 2005. – № 2. – С. 13–20.
34. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // *Сучасна гастроентерологія.* – 2006. – № 3 (29). – С. 4–7.
35. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // *Сучасна Гастроентерологія.* – 2010. – №4 (54). – С. 8–16.
36. Vuppalanchi R. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their management / R. Vuppalanchi, N. Chalasani // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 306–317.
37. LouiseThomas E. Excess body fat in obese and normal-weight subjects / E. LouiseThomas, G. Frost, D. Taylor-Robinson Simon // *Nutrition Research Reviews.* – 2012. – Vol. 25. – P. 150–161.

38. Ющук Н.Д. Гострий жировий гепатоз в інфекційній і акушерській практиці / Н.Д. Ющук, В.Н. Кузьмін, Н.А. Малишев та ін. // Клінічна медицина. – 2002. – № 10. – С. 51–56.
39. Бродов Л.Е. Печеночная кома при остром жировом гепатозе / Л.Е. Бродов, Г.Н. Кареткина, М.А. Пашенин // Клиническая медицина. – 1983. – №2. – С. 74–77.
40. Sheehan H.L. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning / H.L. Sheehan // J. Obstet.Gynaecol. Br. Emp. – 1940. – P. 47–49.
41. Майер К.П. Гепатит і його наслідки / К.П. Майер // Москва: ГЕОТАР, Медицина. – 1999.
42. Pockros P.J. Idiopathic fatty liver of pregnancy: finding in ten case / P.J. Pockros, R.L. Peters, T.B. Reynolds // Medicine (Baltimore). – 1984. – Vol. 63. – P. 1.
43. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Д. Дули // Москва: Геотар, Медицина. – 1999.
44. Treem N.R. Acute fatty liver in obstetrics / N.R. Treem // Am-J-J. Gastroenter. – 1996. – Vol. 91 (11). – P. 2293–300.
45. МКБ-10, ВОЗ. – 1995. – Женева. – Т. 1 (ч. 1). – С. 599.
46. Мартынов К.А. Акушерство и гинекология / К.А. Мартынов, Н.А. Фарбер // М. – 1995. – №3. – С. 6–8.
47. Фарбер Н.А. Вирусные гепатиты у беременных / Н.А. Фарбер, К.А. Мартынов, Б.Л. Гуртовой // М. – 1990. – С. 190–200.
48. Шехтман М.М. Дифференциальный диагноз желтух / М.М. Шехтман, Г.М. Игнатьева, К.А. Мартынов // Пособие для врачей: – МЗ РФ. – 2000.
49. Мехтиев С.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук // Лечащий врач. – 2009. – № 10.

50. Adams L.A. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis / L.A. Adams, C.O. Zein, P. Angulo, K.D. Lindor // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 2365–2368.
51. Fong D.G. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver / D.G. Fong, V. Nehra, K.D. Lindor, A.L. Buchman // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32. – P. 3–10.
52. Kowdley K.V. The role of iron in nonalcoholic fatty liver disease: the story continues / K.V. Kowdley // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 817–819.
53. Bacon B.R. Diagnosis and management of hemochromatosis. Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases / B.R. Bacon, P.C. Adams, K.V. Kowdley et al. // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 328–343.
54. Chalasani N. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, A. M. Diehl et al. // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55(6). – P. 2005–2023.
55. Joseph A.E. Ultrasound in the detection of chronic liver disease (the «bright liver») / A.E. Joseph, K.C. Dewbury, P.G. McGuire // *Br. J. Radiol.* – 1979. – Vol. 52(615). – P. 184–188.
56. Foster K.J. The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver / K.J. Foster, K.C. Dewbury, A.H. Griffith, R. Wright // *Br. J. Radiol.* – 1980. – Vol. 53(629). – P. 440–442.
57. Vehmasa T. Liver echogenicity: measurement or visual grading? / T. Vehmasa, A. Kaukiainen, K. Luoma et al. // *Computerized Medical Imaging and Graphics.* – 2004. – Vol. 28(5). – P. 289–293.

58. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов / В.В. Митьков. – М.: Видар, 2000. – 129 с.
59. Кобиляк Н.М. Роль індексу згасання еходенситометрії в діагностиці неалкогольного стеатогепатозу у хворих на цукровий діабет типу 2 / Н.М. Кобиляк, П.М. Боднар, О.Б. Динник, Г.П. Михальчишин // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – № 3(40). – С. 42–49.
60. Кобиляк Н.М. Діагностична ефективність гепаторенального індексу у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольним стеатогепатозом / Н.М. Кобиляк, П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, О.Б. Динник // Український медичний часопис. – 2012. – № 6(92). – С. 125–128.
61. Вельков В.В. Неинвазивные биомаркеры фиброза. До свидання, биопсия? / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – №30. – С. 34–44.
62. Cox I. Current and Future applications of in vitro magnetic resonance spectroscopy in hepatobiliary disease / I. Cox, A. Sharif, J. Cobbold, H. Thomas, S. Taylor-Robinson // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 4773–4783.
63. Дынник О.Б. Сдвиговая эластография и эластометрия паренхимы печени / О.Б. Дынник, А.В. Линская, Н.Н. Кобыляк // Променева діагностика, променева терапія. – 2014. – С. 1–2.
64. Alvarez D. FibroScan (R)) in the assessment of fibrosis in patients with chronic liver disease / D. Alvarez, M. Anders, J. Mella, M. Amante, F. Orozco, R. Mastai // Medicine. – 2012. – Vol. 72(1). – P. 10–4.
65. Castera L. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? / L. Castera, M. Pinzani // Gut. – 2010. – Vol. 59. – P. 861–866.

66. Baranova A. Noninvasive markers for hepatic fibrosis / A. Baranova, L. Priyanka, B. Aybike et al. // BMC Gastroenterology. – 2011. – Vol. 11. – P. 91.
67. Посилання на інформаційний ресурс: <http://www.biopredictive.com.ru>
68. Посилання на інформаційний ресурс: <http://www.fibrometer.ru>
69. Маколкин В.И. Метаболический синдром / В.И. Маколкин / М.: МИА. – 2010. – С. – 142.
70. Dowman J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J.K. Dowman, J.W. Tomlinson, P.N. Newsome // QJM. – 2010. – Vol. 103. – P. 71–83.
71. Hagymasi K. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / K. Hagymasi, P. Reismann, K. Racz, Z. Tulassay // Orv. Hetil. – 2009. – Vol.150 (48). – P. 2173–2181.
72. Gnacinska M. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome / M. Gnacinska, S. Malgorzewicz, W. Lysiak-Szydłowska, K. Sworczak // Endokrynol. Pol. – 2010. – Vol. 61(1). – P. 36–41.
73. Mager D. R. Anthropometric measures of visceral and subcutaneous fat are important in the determination of metabolic dysregulation in boys and girls at risk for nonalcoholic fatty liver disease / D. R. Mager // Nutr Clin Pract. – 2012. – Vol. 5. – P. 136–141.
74. Targher G. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men / G. Targher, L. Bertolini, S. Rodella et al. // Obesity (Silver Spring). – 2008. – Vol. 16. – P. 1394–1399.
75. Wysocki H. Adiponectin – is no change surprising? / Wysocki H. // Kardiol. Pol. – 2010. – Vol. 68(1). – P. 21.
76. Polyzos S. A. Adiponectin as a potential therapeutic agent for nonalcoholic steatohepatitis / S. A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos // Hepatol Res. – 2010. – Vol. 40. – P. 446–447.

77. Arvaniti V. A. Serum adiponectin levels in different types of non alcoholic liver disease. Correlation with steatosis, necroinflammation and fibrosis / V. A. Arvaniti, K. C. Thomopoulos, A. Tsamandas et al. // *Acta Gastro-Enterol Belg.* – 2008. – № 71. – P. 355–360.
78. Ziemke F. et al. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research / F. Ziemke, C. S. Mantzoros // *Am J Clin Nutr.* – 2010. – № 91(6). – P. 258–261.
79. Lemoine M. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease / M. Lemoine, V. Ratziu, M. Kim et al. // *Liver Int.* – 2009. – № 29. – P. 1431–1438.
80. Бабак О.Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // *Сучасна гастроентерологія.* – 2009. – № 5(49). – С. 5-11.
81. Tsu-Nai W. Relationships between changes in leptin and insulin resistance levels in obese individuals following weight loss / W. Tsu-Nai, C. Wen-Tsan, C. Yu-Wen, L. Chun-Ying, L. Kun-Der // *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* Available online 18 February 2013.
82. Соколова М.А. Сравнительное исследование содержания лептина при сахарном диабете и у лиц с избыточной массой тела / М.А. Соколова, Г.Ю. Бабаджанова // *Тер. архив.* – 2008. – №3. – 69–71.
83. Dube J.J. Leptin, skeletal muscle lipids, and lipid-induced insulin resistance / J.J. Dube, B.A. Bhatt, N. Dedousis et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 293(2). – P. 642–650.
84. Бабак О.Я. Особливості метаболічних порушень та зміни маркерів фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу на тлі метаболічного синдрому / О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова, К.О. Просоленко, І.В. Шуть // *Сучасна гастроентерологія.* – 2009. – №5(49). – С.18–22.

85. Kitade M. Leptin mediated neo vascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats / M. Kitade, H. Yoshiji, H. Kojima et al. // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 983–999.
86. Paradis V. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis / V. Paradis, S. Zalinski, E. Chelbi et al. // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 851–859.
87. Rahmouni K. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases / K. Rahmouni, W.G. Haynes // *Curr. Diab. Rep.* – 2005. – Vol. 5. – P. 260–266.
88. Гейвандова Н.И. Содержание адипокинов в крови больных неалкогольным стеатогепатитом / Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода, О.В. Фалеева, Г.А. Александрович, С.Ш. Рогова // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2009. – № 5, Прил. № 34. – С. 317.
89. Argentou M. Adipokine Serum Levels Are Related to Liver Histology in Severely Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery / M. Argentou, D.G. Tiniakos, M. Karanikolas, M. Melachrinou, M.G. Makri, Ch.K. and F. Kalfarentzos // *Obesity Surgery*. – 2009. – Vol. 19 (9). – P. 1313–1323.
90. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity / A. Stofkova // *Endocr. Regul.* – 2010. – Vol. 44(1). – P. 25–36.
91. Muse E.D. Role of resistin in diet induced hepatic insulin resistance / E.D. Muse, S. Obici, S. Bhanot et al. // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 232–239.
92. Zhou L. Resistin reduces mitochondria and induces hepatic steatosis in mice by the protein kinase C/protein kinase G/p65/PPAR gamma coactivator 1 alpha pathway / L. Zhou, X. Yu, Q. Meng, H. Li et al. // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57(4). – P. 1384–1393.

93. Rodriguez-Pacheco F. Resistin Regulates Pituitary Lipid Metabolism and Inflammation In Vivo and In Vitro / F. Rodriguez-Pacheco, M.G. Novelle, M.J. Vazquez, E. Garcia-Escobar, et al. // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 8.
94. Bahr M.J. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not the insulin resistance / M.J. Bahr, J. Ockenga, Boker K.H. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 291. – P. 199–206.
95. Kotronen A. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors / A. Kotronen, M. Peltonen, A. Hakkarainen et al. // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137. – P. 865–872.
96. Bertolani C. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells / C. Bertolani, P. Sancho-Bru, P. Failli, R. Bataller, S. Aleffi, R. DeFranco, B. Mazzeinghi, P. Romagnani, S. Milani, P. Ginés // *Am J Pathol.* – 2006. – Vol. 169 (6). – P. 2042–53.
97. Pagano C. Increased serum resistin in NAFLD is related to liver disease severity and not to insulin resistance / C. Pagano, G. Soardo, C. Pilon et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1081–1086.
98. Angulo P. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, L.M. Alba, L.M. Petrovic et al. // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 41. – P. 943–949.
99. De Alvaro C. Tumor necrosis factor alpha produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaBkinase in a p38 MARK-dependent manner / C. De Alvaro, T. Teruel, R. Hernandez, M. Lorenzo // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 17070–17078.
100. Chen F.L. Adipophilin affects the expression of TNF-alpha, MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages / F.L. Chen, Z.H. Yang, X.C. Wang et al. // *Mol. Cell. Biochem.* – 2010. – Vol. 337. – P. 193–19.

101. Chen X. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator / X. Chen, K. Xun, L. Chen, Y. Wang // *Cell Biochem. Funct.* – 2009. – Vol. 27(7). – P. 407–416.
102. Endo M. TNF-alpha induces hepatic steatosis in mice by enhancing gene expression of sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) / M. Endo, T. Masaki, M. Seike, H. Yoshimatsu // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2007. – Vol. 232(5). – P. 614–621.
103. Tomita K. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice / K. Tomita, G. Tamiya, S. Ando et al. // *Gut.* – 2006. – Vol.55(3). – P. 415–424.
104. Day P. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / P. Day, Jean-François Dufour, Ali Canbay, Valerio Nobili, Vlad Ratziu, Herbert Tilg Amalia Gastaldelli, Hannele Yki-Järvinen, Fritz Schick, Gema Frühbeck, Lisbeth Mathus-Vliegen // *Journal of Hepatology.* – 2016. – Vol. 64. – P. 1388–1402.
105. Wang R. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review / R. Wang, R. Koretz, H. Yee // *Am. J Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 554–559.
106. Huang M.A. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study / M.A. Huang, J.K. Greenson, C. Chao, L. Anderson, et al. // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1072–1081.
107. Tendler D. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study / D. Tendler, S. Lin, W.S. Yancy et al. // *Digestive Diseases & Sciences.* – 2007. – Vol. 52. – P. 589–93.
108. Westerbacka J. Fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects / J. Westerbacka, K. Lammi, A.M. Hakkinen et al. // *J.Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 2804–2809.

109. Sreenivasa B.C. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis / B.C. Sreenivasa, G. Alexander, B. Kalyani et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 191–198.
110. Посилання на інформаційний ресурс:  
<https://www.rethinkingdrinking.niaaa.nih.gov>
111. Moriya A. Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic steatohepatitis / A. Moriya, Y. Iwasaki, S. Ohguchi et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. – 33. – P. 378–388.
112. Cotrim H.P. Effects of light-to-moderate alcohol consumption on steatosis and steatohepatitis in severely obese patients / H.P. Cotrim, L.A. Freitas, E. Alves et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 969–972.
113. Tamura Y. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients / Y. Tamura, Y. Tanaka, F. Sato, J.B. Choi et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 3191–196.
114. Kantartzis K. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease / K. Kantartzis, C. Thamer, A. Peter, J. Machann, F. Schick et al. // *Gut.* – 2009. – Vol. 58. – P. 1281–1288.
115. Marchesini G. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis / G. Marchesini, M. Brizi, G. Bianchi, S. Tomassetti, M. Zoli // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 893–4.
116. Nair S. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial / S. Nair, A.M. Diehl, M. Wiseman, G.H. Farr, R.P. Perrillo // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 23–28.
117. Bugianesi E. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease / E. Bugianesi, E. Gentilcore, R. Manini et al. // *Am. J. Gastroen-terol.* – 2005. – Vol. 100. P. – 1082–90.

118. Loomba R. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis / R. Loomba, G. Lutchman, D.E. Kleiner, M. Ricks et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 172–182.
119. Haukeland J.W. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial / J.W. Haukeland, Z. Konopski, H.B. Eggesb et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44. – P. 853–60.
120. Shields W.W. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot study / W.W. Shields, K.E. Thompson, G.A. Grice, S.A. Harrison, W.J. Coyle // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 2. – P. 157–63.
121. Omer Z. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease / Z. Omer, S. Cetinkalp, M. Akyildiz, et al. // *European J. Gastroenterol. Hepatology.* – 2010. – Vol. 22. – P. 18–23.
122. Belfort R. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis / R. Belfort, S.A. Harrison, K. Brown, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2297–307.
123. Aithal G.P. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis / G.P. Aithal, J.A. Thomas, P.V. Kaye, A. Lawson, S.D. Ryder, I. Spendlove et al. // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135. – P. 1176–1184.
124. Sanyal A.J. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis / A.J. Sanyal, N. Chalasani, K.V. Kowdley, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1675–1685.
125. Lincoff A. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials / A. Lincoff, K. Wolski, S. Nicholls, S. Nissen // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298. – P. 1180–1188.
126. Yakaryilamz F. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with

- non-alcoholic steatohepatitis, results of a pilot study / F. Yakaryilamz et al. // Intern. Med. J. – 2007. – Vol. 37. – P. 229–235.
127. Harrison S.A. Vitamin E and vitamin C treatment improves fi-brosis is patients with nonalcoholic steatohepatitis / S.A. Harrison, et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 2485–2490.
128. Musso G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano // Hepatology. – 2010. – Vol. 52. – P. 79–104.
129. Bjelakovic G. Meta-analysis: antioxidant supplements for liver disease – the Cochrane Hepato-Biliary Group / G. Bjelakovic, L.L. Gluud, D. Nikolova, M. Bjelakovic, A. Nagorni, C. Gluud // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 32. – P. 356–367.
130. Lavine J.E. For the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial / J.E. Lavine, J.B. Schwimmer, M.L. Van Natta, J.P. Molleston, et al. // JAMA. – 2011. – Vol. 305. – P. – 1659–68.
131. Miller E.R. 3rd Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase allcause mortality / E.R. Miller, R. Pastor-Barriuso, D. Dalal, L.J. Appel, E. Guallar // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 142. – P. 37–46.
132. Bjelakovic G. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements of primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis / G. Bjelakovic, D. Nikolova, L.L. Gluud, R.G. Simonetti, C. Gluud // JAMA. – 2008. – Vol. 299(7). – P. 765–766.
133. Berry D. model averaging in metaanalysis: vitamin E supplementation and mortality / D. Berry, J.K. Wathen, M. Newell // Clin Trials. – 2009. – Vol. 6. – P. 28–41.
134. Gerss J. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality – inconsistent results of different meta-analytic approaches. J Gerss, W. Kopcke // Cell Mol Biol. – 2009. – Vol. 55, Suppl. – 1111–20.

135. Dietrich M. Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: Does the underlying health status play a role? *Atherosclerosis* / M. Dietrich, P.F. Jacques, M.J. Pencina, K. Lanier, M.J. Keyes et al. // – 2009. – Vol. 205. – P. 549–553.
136. Klein E.A. Vitamin E and the risk of prostate cancer. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) / E.A. Klein, I.M. Thompson, C.M. Tangen, J.J. Crowley et al. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306. – P. 1549–1556.
137. Dufour J.F. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis / J.F. Dufour et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1537–1543.
138. Leushner U. High-dose Ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / U. Leushner, B. Lindenthal, G. Herrman, J.C. Arnold et al. // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 472–479.
139. Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial / K.D. Lindor, K.V. Kowldley, E.J. Heathcote, M.E. Harrison et al. // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39. – P. 770–778.
140. Capanni M. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study // M. Capanni, F. Calella, M.R. Biagini, S. Genise et al. // *Alimentary pharmacology & therapeutics* – 2006. – Vol. 23. – P. 1143–1151.
141. Mathurin P. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease / P. Mathurin, A. Hollebecque, L. Arnalsteen, D. Buob, et al. // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137(2). – P. 532–40.

142. Mummadi R.R. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and metaanalysis. R.R Mummadi, K.S. Kasturi, S. Chennareddygair, G.K. Sood // *Clinical Gastro and Hepatol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 1396–1402.
143. Chavez-Tapia N.C. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients / N.C. Chavez-Tapia, F.I. Tellez-Avila, T. Barrientose-Gutierrez, N. Mendez-Sanchez, J. Lizardi-Cervera, M. Uribe // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2010. – Issue 1. – Art No: CD007340. DOI:10:1002/14641858.
144. Buchwald H. Bariatric surgery worldwide 2003 / H. Buchwald, S.E. Williams // *Obesity Surgery.* – 2004. – Vol. 14. – P. 1157–1164.
145. Furet J.P. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers / J.P. Furet, L.C. Kong, J. Tap et al. // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59. – P. 3049–3057.
146. Marceau P. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy / P. Marceau, S. Biron, R. A. Bourque et al. // *Obeity Surgery.* – 1993. – Vol. 3. – P. 29–35.
147. Посилання на інформаційний ресурс: <http://www.obesitysurgery.org.ua/>
148. Snell E.E. Growth factors for bacteria. VI: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria / E.E. Snell, F.M. Strong, W.H. Peterson // *Biochem. J.* – 1937. – Vol. 31 (10). – P. 1789–1799.
149. Kim H.S. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity / H.S. Kim, H.J. Kim, K.G. Park et al. // *Experimental and Molecular Medicine.* – 2007. – Vol. 39. – P.106–113
150. Lee H.A. Alpha-lipoic acid modulates NF-kappaB activity in human monocytic cells by direct interaction with DNA / H.A. Lee, D.A. Hughes // *Experimental Gerontology.* – 2002. – Vol. 37, Suppl. 2–3. – P. 401–410.

151. Ying Z. Evidence that  $\alpha$ -lipoic acid inhibits NF $\kappa$ -B activation independent of its antioxidant function / Z. Ying, T. Kampfrath, Q. Sun, S. Parthasarathy, S. Rajagopalan // *Inflammation Research*. – 2011. – Vol. 60. – P. 219–225.
152. Shay K. P. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential / K. P. Shay, R. F. Moreau, E. J. Smith et al. // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2009. – Vol.1790. – P. 1149–1160.
153. Oliveira A. M. The effects of lipoic acid and  $\alpha$ -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial / A. M. Oliveira, P. H. Rondó, L. A. Luzia et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2011. – Vol.92. – P. 253–260.
154. Singh U. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes / U. Singh, I. Jialal // *Nutrition Reviews*. – 2008. – Vol. 66. – P.646–657.
155. Golbidi S. Diabetes and alpha lipoic Acid / S. Golbidi, M. Badran, I. Laher // *Frontiers in Pharmacology*. – 2011. – Vol.2. – P.69.
156. Rahman S. T. The impact of lipoic acid on endothelial function and proteinuria in quinapril-treated diabetic patients with stage I hypertension: results from the QUALITY study / S. T. Rahman, N. Merchant, T. Haque, J. Wahi et al. // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2012. – Vol.17, Suppl. 2. – P. 139–145.
157. Hamilton S. J. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / S.J. Hamilton, G.T. Chew, G.F. Watts // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2007. – Vol. 4. – P. 89–102.
158. Лупинская З.А. Эндотелий. Функция и дисфункция / З.А. Лупинская, А.Г. Зарифьян, Т.Ц Гурович, С.Г. Шлейфер // Бишкек: КРСУ, 2008. – С. 373.
159. Ansar H. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients / H. Ansar, Z. Mazloom, F. Kazemi et al.// *Saudi Medical Journal*. – 2011. – Vol. 32. – P. 584–588.

160. Burton M. Conservative treatment of hepatitis C with the help of a triad of antioxidants. Combined use of alpha-lipoic (thioctic) acid, silymarin and selenomethionine: three clinical cases / M. Burton, V. Berkson // Integrative Medical Center of New Mexico and Applied Biology EPPWS Department, New Mexico State University, Las Cruces, New Mexico, USA, «Medizinische Klinik». – 1999. – Vol. 94. – Suppl III. – P. 84–89.
161. Zulkhairi A. Alpha lipoic acid possess dual antioxidant and lipid lowering properties in atherosclerotic-induced New Zealand White rabbit / A. Zulkhairi, Z. Zaiton, M. Jamaluddin et al. // Biomedicine and Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 62, Suppl. 10. – P. 716–722.
162. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury / N. Kaplowitz // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. 3947.
163. Шмидт Р.Ф. Физиология человека / Р.Ф. Шмидт, Г. Тевз, Х.Ф. Ульмер // – 2005. – Том 2. – С. 406–407.
164. Журавлева Л.В. Применение альфа-липоевой кислоты в лечении поражений печени у больных сахарным диабетом / Л.В. Журавлева // 100 избранных лекций по эндокринологии / под ред. Ю.И. Караченцева и др. – Х., 2014. – С. 86–99.
165. Moreau R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion / R. Moreau et al. // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2009. – Vol. 485, Suppl. 1. – P. 63–71.
166. Park K.G. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways / K.G. Park, A.K. Min, E.H. Koh et al. // Hepatology. – 2008. – Vol. 48(5). – P.1477–86.
167. Карлович Т.И. Альфа-липоевая кислота в гепатологии / Т.И. Карлович, Л.Ю. Ильченко // Трудный пациент. – 2009.

168. Minokoshi Y. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus / Y. Minokoshi, T. Alquier, N. Furukawa et al. // *Nature*. – 2004. – Vol. 428. – P. 569–574.
169. McCarty M.F. The «rejuvenatory» impact of lipoic acid on mitochondrial function in aging rats may reflect induction and activation of PPAR-c coactivator-1a / M.F. McCarty, J. Barroso-Aranda, F. Contreras et al. / *Medical Hypotheses*. – 2008. – doi:10.1016/j.mehy.2008.07.043.
170. Lee W. J. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle / W.J. Lee, K.H. Song, E.H. Koh et al. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2005. – Vol. 332. – P. 885–891.